

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEYTRUDA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 4 mL de solution à diluer contient 100 mg de pembrolizumab.
Chaque mL de solution à diluer contient 25 mg de pembrolizumab.

Pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4 isotype kappa avec altération stabilisatrice de séquence dans la région Fc) anti-PD-1 (programmed cell death-1), produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, pH 5,2 – 5,8.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mélanome

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III, ayant eu une résection complète (voir rubrique 5.1).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant, puis poursuivi en monothérapie en traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence (pour les critères de sélection, voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules à haut risque de récurrence après résection complète et une chimiothérapie à base de sels de platine (pour les critères de sélection, voir rubrique 5.1).

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

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

KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde.

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

Mésothéliome pleural malin (MPM)

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non épithélioïde non résécable.

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

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

Carcinome urothélial

KEYTRUDA, en association à l'enfortumab vedotin, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique.

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 (voir rubrique 5.1).

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 (voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

Carcinome à cellules rénales (CCR)

KEYTRUDA, en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques (pour les critères de sélection, voir rubrique 5.1).

Cancers avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)

Cancer colorectal

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR aux stades suivants :

- traitement de première ligne d'un cancer colorectal métastatique ;
- traitement d'un cancer colorectal non résecable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association.

Cancers non-colorectaux

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes :

- 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 résecable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur.

Cancer de l'œsophage

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 (voir section 5.1).

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence (voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique (voir section 5.1).

Cancer de l'endomètre (CE)

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.

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

Cancer du col de l'utérus

KEYTRUDA, en association à la radiochimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie), est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de Stade III - IVA selon FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement définitif préalable.

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 .

Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique (JOG)

KEYTRUDA, en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique, localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique, localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 (voir section 5.1).

Carcinome des voies biliaires (CVB)

KEYTRUDA, en association à la gemcitabine et au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome des voies biliaires localement avancé non résecable ou métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Test PD-L1

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).

Test MSI/MMR

Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par KEYTRUDA basée sur le statut tumoral MSI-H/dMMR doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.1 et 5.1).

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.

La dose recommandée de KEYTRUDA en monothérapie chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHC ou chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome est de 2 mg/kg de poids corporel (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 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.

Dans le traitement adjuvant du mélanome, du CBNPC ou du carcinome à cellules rénales, KEYTRUDA doit être administré jusqu'à récurrence de la maladie, toxicité inacceptable ou pendant une durée allant jusqu'à un an.

Dans le traitement néoadjuvant et adjuvant du CBNPC résécable, les patients doivent être traités par KEYTRUDA en néoadjuvant en association à une chimiothérapie à raison de 4 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou 2 doses de 400 mg toutes les 6 semaines ou jusqu'à progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive ou toxicité inacceptable, suivi d'un traitement adjuvant par KEYTRUDA en monothérapie à raison de 13 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou 7 doses de 400 mg toutes les 6 semaines ou jusqu'à récurrence de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients dont la progression de la maladie empêche une chirurgie définitive ou qui présentent une toxicité inacceptable liée à KEYTRUDA en traitement néoadjuvant en association à une chimiothérapie ne doivent pas recevoir KEYTRUDA en monothérapie en traitement adjuvant.

Dans le traitement néoadjuvant et adjuvant du CSTN, les patients doivent être traités par KEYTRUDA en néoadjuvant en association à une chimiothérapie à raison de 8 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou 4 doses de 400 mg toutes les 6 semaines ou jusqu'à progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive ou toxicité inacceptable, suivi d'un traitement adjuvant par KEYTRUDA en monothérapie à raison de 9 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou 5 doses de 400 mg toutes les 6 semaines ou jusqu'à récurrence de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients dont la progression de la maladie empêche une chirurgie définitive ou qui présentent une toxicité inacceptable liée à KEYTRUDA en traitement néoadjuvant en association à une chimiothérapie ne doivent pas recevoir KEYTRUDA en monothérapie en traitement adjuvant.

Dans le cancer du col de l'utérus localement avancé, les patientes doivent être traitées par KEYTRUDA en concomitance à une radiochimiothérapie, suivi de KEYTRUDA en monothérapie. KEYTRUDA peut être administré à raison de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois.

Suspension ou arrêt définitif du traitement (voir aussi rubrique 4.4)

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.

Tableau 1 : Modifications de traitement recommandées pour KEYTRUDA

Effets indésirables à médiation immunitaire	Sévérité	Modification de traitement
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grades 3 ou 4, ou Grade 2 récurrent	Arrêt définitif
Colite	Grades 2 ou 3	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grade 4 ou Grade 3 récurrent	Arrêt définitif
Néphrite	Grade 2 avec créatinine > 1,5 à ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grade ≥ 3 avec créatinine > 3 fois la LSN	Arrêt définitif

Effets indésirables à médiation immunitaire	Sévérité	Modification de traitement
Endocrinopathies	Insuffisance surrénalienne et hypophysite de Grade 2	Suspension du traitement jusqu'au contrôle par traitement hormonal substitutif
	Insuffisance surrénalienne ou hypophysite symptomatique de Grades 3 ou 4 Diabète de type I associé à une hyperglycémie de Grade ≥ 3 (glucose > 250 mg/dL ou > 13,9 mmol/L) ou associé à une acidocétose Hyperthyroïdie de Grade ≥ 3	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1* Pour les patients présentant des endocrinopathies de Grade 3 ou Grade 4 qui se sont améliorées jusqu'au Grade 2 ou inférieur et sont contrôlées par traitement hormonal substitutif, si indiqué, la poursuite de pembrolizumab peut être envisagée si nécessaire, après diminution progressive de la corticothérapie. Sinon, le traitement doit être arrêté définitivement.
	Hypothyroïdie	L'hypothyroïdie peut être prise en charge par traitement hormonal substitutif sans interruption du traitement.
Hépatite NOTE : pour les patients atteints d'un CCR traités par pembrolizumab en association à l'axitinib présentant des augmentations des enzymes hépatiques, voir les recommandations de posologie à la suite de ce tableau.	Grade 2 avec aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT) > 3 à 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grade ≥ 3 avec ASAT ou ALAT > 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 3 fois la LSN	Arrêt définitif
	En cas de métastases hépatiques avec une augmentation initiale de Grade 2 des ASAT ou des ALAT, hépatite avec augmentation des ASAT ou des ALAT $\geq 50\%$ pendant ≥ 1 semaine	Arrêt définitif
Réactions cutanées	Grade 3 ou syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) suspectés	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grade 4 ou SSJ ou NET confirmés	Arrêt définitif
Autres effets indésirables à médiation immunitaire	Selon la sévérité et le type de réaction (Grade 2 ou Grade 3)	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Myocardite de Grades 3 ou 4 Encéphalite de Grades 3 ou 4 Syndrome de Guillain-Barré de Grades 3 ou 4	Arrêt définitif
	Grade 4 ou Grade 3 récurrent	Arrêt définitif
Réactions liées à la perfusion	Grades 3 ou 4	Arrêt définitif

Note : Les grades de toxicité sont en accord avec la terminologie de l'US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Event version 4.0 (NCI-CTCAE v.4)

* Si une toxicité liée au traitement ne s'améliore pas jusqu'aux Grades 0-1 dans les 12 semaines après la dernière administration de KEYTRUDA, ou si la dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite dans les 12 semaines à une dose ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour, KEYTRUDA doit être arrêté définitivement.

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

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

En cas de toxicité hématologique de Grade 4, uniquement chez les patients atteints d'un LHc, KEYTRUDA doit être suspendu jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1.

KEYTRUDA en association à l'axitinib dans le CCR

Chez les patients atteints d'un CCR traités par KEYTRUDA en association à l'axitinib, voir le RCP concernant la posologie de l'axitinib. En association à pembrolizumab, l'augmentation de dose d'axitinib au-delà de la dose initiale de 5 mg peut être envisagée à intervalles de six semaines ou plus (voir rubrique 5.1).

En cas d'augmentation des enzymes hépatiques chez les patients atteints d'un CCR traités par KEYTRUDA en association à l'axitinib :

- Si les ALAT ou les ASAT sont ≥ 3 fois la LSN mais < 10 fois la LSN sans bilirubine totale concomitante ≥ 2 fois la LSN, KEYTRUDA et l'axitinib doivent être suspendus jusqu'à amélioration de ces effets indésirables jusqu'aux Grades 0-1. Une corticothérapie peut être envisagée. La réintroduction d'un seul médicament ou la réintroduction séquentielle des deux médicaments après amélioration peut être envisagée. En cas de réintroduction de l'axitinib, une réduction de la dose peut être envisagée comme mentionné dans le RCP de l'axitinib.
- Si les ALAT ou les ASAT sont ≥ 10 fois la LSN ou > 3 fois la LSN avec une bilirubine totale concomitante ≥ 2 fois la LSN, KEYTRUDA et l'axitinib doivent être arrêtés définitivement et une corticothérapie peut être envisagée.

KEYTRUDA en association au lenvatinib

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

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

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. KEYTRUDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. KEYTRUDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de KEYTRUDA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf pour les patients pédiatriques atteints d'un mélanome ou d'un LHc. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

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.

Lorsque KEYTRUDA est utilisé en association à l'enfortumab vedotin, KEYTRUDA doit être administré après l'enfortumab vedotin lorsqu'il est administré le même jour.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Evaluation du statut PD-L1

Lors de l'évaluation du statut PD-L1 de la tumeur, il est important de choisir une méthodologie robuste et validée pour minimiser les faux-négatifs et les faux-positifs.

Effets indésirables à médiation immunitaire

Des effets indésirables à médiation immunitaire, y compris des cas sévères et d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab. La plupart des effets indésirables à médiation immunitaire apparus au cours du traitement par pembrolizumab ont été réversibles et pris en charge par une interruption de pembrolizumab, l'administration de corticostéroïdes et/ou des soins de support. Des effets indésirables à médiation immunitaire ont également été rapportés après la dernière administration de pembrolizumab. Des effets indésirables à médiation immunitaire affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément.

En cas de suspicion d'effets indésirables à médiation immunitaire, il convient de faire une évaluation appropriée pour confirmer l'étiologie ou éliminer les autres causes. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, pembrolizumab doit être suspendu et des corticostéroïdes doivent être administrés. En cas d'amélioration au Grade ≤ 1 , une diminution progressive de la corticothérapie doit être initiée et poursuivie sur une période d'au moins 1 mois. Sur la base de données limitées issues des études cliniques chez les patients dont les effets indésirables à médiation immunitaire n'ont pu être contrôlés par des corticostéroïdes, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée.

Si l'effet indésirable s'améliore jusqu'au Grade ≤ 1 et si la dose de corticostéroïdes est réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour, pembrolizumab peut être repris dans les 12 semaines suivant la dernière administration de KEYTRUDA.

En cas d'effet indésirable à médiation immunitaire de Grade 3 récurrent et pour toute toxicité due à un effet indésirable à médiation immunitaire de Grade 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement, à l'exception des endocrinopathies contrôlées par traitement hormonal substitutif (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Des cas de pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher les signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire. Une pneumopathie inflammatoire suspectée doit être confirmée par une évaluation

radiologique et les autres causes doivent être éliminées. En cas d'évènements de Grade ≥ 2 , des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 2, pembrolizumab doit être suspendu. En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 3, de Grade 4 ou récurrente de Grade 2, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Colite à médiation immunitaire

Des cas de colite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher les signes et symptômes de colite et les autres causes doivent être éliminées. En cas d'évènements de Grade ≥ 2 , des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En cas de colite de Grade 2 ou de Grade 3, pembrolizumab doit être suspendu. En cas de colite de Grade 4 ou colite récurrente de Grade 3, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2). Le risque potentiel de perforation gastro-intestinale doit être pris en considération.

Hépatite à médiation immunitaire

Des cas d'hépatite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher des modifications de la fonction hépatique (à l'initiation du traitement, régulièrement pendant le traitement et en fonction de l'évaluation clinique) et les symptômes d'une hépatite ; les autres causes doivent être éliminées. Des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 0,5-1 mg/kg de prednisone ou équivalent par jour pour les évènements de Grade 2, et dose initiale de 1-2 mg/kg par jour pour les évènements de Grade ≥ 3 , puis diminution progressive) et, selon la sévérité de l'augmentation des enzymes hépatiques, pembrolizumab doit être suspendu ou arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Néphrite à médiation immunitaire

Des cas de néphrite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher des modifications de la fonction rénale et les autres causes de dysfonctionnement rénal doivent être éliminées. En cas d'effets indésirables de Grade ≥ 2 , des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En fonction de la sévérité de l'augmentation de la créatinine : en cas de néphrite de Grade 2, pembrolizumab doit être suspendu ; en cas de néphrite de Grade 3 ou de Grade 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Des endocrinopathies sévères incluant insuffisance surrénalienne, hypophysite, diabète de type 1, acidocétose diabétique, hypothyroïdie et hyperthyroïdie ont été observées au cours du traitement par pembrolizumab.

En cas d'endocrinopathies à médiation immunitaire, un traitement hormonal substitutif à long terme peut être nécessaire.

Une insuffisance surrénalienne (primaire et secondaire) a été rapportée chez des patients recevant pembrolizumab. Des cas d'hypophysite ont aussi été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher les signes et symptômes d'une insuffisance surrénalienne et d'une hypophysite (y compris un hypopituitarisme) et les autres causes doivent être éliminées. Des corticostéroïdes doivent être administrés pour traiter l'insuffisance surrénalienne, et d'autres traitements hormonaux substitutifs doivent être administrés selon les indications cliniques. En cas d'insuffisance surrénalienne ou d'hypophysite de Grade 2, pembrolizumab doit être suspendu jusqu'au contrôle de l'évènement par traitement hormonal substitutif. Pembrolizumab doit être suspendu ou arrêté en cas d'insuffisance surrénalienne ou d'hypophysite symptomatique de Grades 3 ou 4. La poursuite de pembrolizumab peut être envisagée après diminution progressive de la corticothérapie, si nécessaire (voir rubrique 4.2). La fonction hypophysaire et les taux hormonaux doivent être surveillés pour s'assurer que le traitement hormonal substitutif est approprié.

Des cas de diabète de type 1, y compris d'acidocétose diabétique, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes du diabète. De l'insuline doit être administrée pour le diabète de type 1. En cas de diabète de type 1 associé à une acidocétose ou à une hyperglycémie de Grade ≥ 3 , pembrolizumab doit être suspendu jusqu'à obtention du contrôle métabolique (voir rubrique 4.2).

Des troubles thyroïdiens, y compris hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab et peuvent survenir à tout moment pendant le traitement. L'hypothyroïdie est plus fréquemment rapportée chez les patients atteints de CETEC préalablement traités par une radiothérapie. Les patients doivent être surveillés pour rechercher des modifications de la fonction thyroïdienne (à l'initiation du traitement, régulièrement pendant le traitement et en fonction de l'évaluation clinique) et des signes et symptômes cliniques de troubles thyroïdiens. L'hypothyroïdie peut être prise en charge avec un traitement hormonal substitutif sans interruption de traitement et sans corticostéroïdes. L'hyperthyroïdie peut être prise en charge de façon symptomatique. En cas d'hyperthyroïdie de Grade ≥ 3 , pembrolizumab doit être suspendu jusqu'à amélioration à Grade ≤ 1 . La fonction thyroïdienne et les taux hormonaux doivent être surveillés pour s'assurer que le traitement hormonal substitutif est approprié.

Pour les patients atteints d'endocrinopathies de Grade 3 ou de Grade 4 qui s'améliorent jusqu'au Grade 2 ou inférieur, et sont contrôlées par un traitement hormonal substitutif, si indiqué, la poursuite de pembrolizumab peut être envisagée après diminution progressive de la corticothérapie, si nécessaire. Sinon, le traitement doit être arrêté (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Effets indésirables cutanés à médiation immunitaire

Des réactions cutanées sévères à médiation immunitaire ont été rapportées chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour des réactions cutanées sévères suspectées et les autres causes doivent être éliminées. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, pembrolizumab doit être suspendu en cas de réactions cutanées de Grade 3 jusqu'à amélioration au Grade ≤ 1 ou arrêté définitivement en cas de réactions cutanées de Grade 4, et des corticoïdes doivent être administrés (voir rubrique 4.2).

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). En cas de suspicion de SSJ ou de NET, pembrolizumab doit être suspendu et le patient doit être dirigé vers une unité spécialisée pour évaluation et traitement. Si le SSJ ou la NET sont confirmés, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

La prudence s'impose lorsque l'utilisation de pembrolizumab est envisagée chez un patient ayant déjà présenté un effet indésirable cutané sévère ou engageant le pronostic vital lors d'un précédent traitement avec d'autres agents anticancéreux stimulant le système immunitaire.

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

Les effets indésirables supplémentaires suivants, à médiation immunitaire et cliniquement significatifs ont été rapportés dans les études cliniques ou depuis la commercialisation : uvéite, arthrite, myosite, myocardite, pancréatite, syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique, anémie hémolytique, sarcoïdose, encéphalite, myélite, vascularite, cholangite sclérosante, gastrite, cystite non infectieuse, hypoparathyroïdie et péricardite (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Selon la sévérité et le type des effets indésirables, pembrolizumab doit être suspendu en cas d'événements de Grade 2 ou de Grade 3 et des corticoïdes administrés.

Pembrolizumab peut être repris dans les 12 semaines suivant la dernière administration de KEYTRUDA si l'effet indésirable est amélioré jusqu'au Grade ≤ 1 et si la dose de corticostéroïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.

En cas d'effet indésirable à médiation immunitaire de Grade 3 récurrent et pour tout effet indésirable à médiation immunitaire de Grade 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement.

En cas de myocardite, d'encéphalite ou de syndrome de Guillain-Barré de Grades 3 ou 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Effets indésirables liés à une greffe

Rejet de greffe d'organe solide

Un rejet de greffe d'organe solide a été signalé après la mise sur le marché chez des patients traités par inhibiteurs du PD-1. Le traitement par pembrolizumab peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par pembrolizumab et le risque de rejet d'organe chez ces patients.

Complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique

GCSH allogénique après traitement par pembrolizumab

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et de maladie veino-occlusive (MVO) hépatique ont été observés chez des patients atteints d'un LHC ayant reçu une GCSH allogénique après une exposition antérieure au pembrolizumab. Jusqu'à la mise à disposition de nouvelles données, une évaluation attentive des bénéfices potentiels d'une GCSH et d'une possible augmentation du risque de complications liées à la greffe doit être effectuée au cas par cas (voir rubrique 4.8).

GCSH allogénique avant traitement par pembrolizumab

Chez des patients avec un antécédent de GCSH allogénique, une GVH aiguë, y compris une GVH mortelle, a été rapportée après traitement par pembrolizumab. Les patients ayant présenté une GVH après leur greffe peuvent avoir un risque plus élevé de développer une GVH après traitement par pembrolizumab. Évaluer le bénéfice du traitement par pembrolizumab par rapport au risque d'une possible GVH chez les patients avec un antécédent de GCSH allogénique.

Réactions liées à la perfusion

Des cas de réactions sévères liées à la perfusion, incluant des cas d'hypersensibilité et des cas d'anaphylaxie, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). En cas de réactions à la perfusion de Grades 3 ou 4, la perfusion doit être arrêtée et pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2). Les patients ayant présenté des réactions à la perfusion de Grades 1 ou 2 peuvent continuer à recevoir pembrolizumab sous surveillance étroite ; une prémédication par antipyrétique et antihistaminique peut être envisagée.

Utilisation du pembrolizumab en association à une chimiothérapie

Pembrolizumab en association à une chimiothérapie doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de ≥ 75 ans, en considérant attentivement et au cas par cas le rapport bénéfice/risque potentiel (voir section 5.1).

Précautions spécifiques à la maladie

Utilisation du pembrolizumab dans le carcinome urothélial chez les patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine

Les médecins doivent prendre en considération l'efficacité retardée du pembrolizumab avant d'initier le traitement chez les patients ayant des facteurs pronostiques défavorables et/ou une maladie agressive. Dans le carcinome urothélial, un nombre plus élevé de décès dans les 2 premiers mois a été observé avec le pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie (voir rubrique 5.1). Les facteurs associés à ces décès précoces étaient une progression rapide de la maladie lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine et la présence de métastases hépatiques.

Utilisation du pembrolizumab dans le carcinome urothélial chez les patients étant considérés comme inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10

Les caractéristiques à l'inclusion et les facteurs pronostiques de la pathologie dans la population de l'étude KEYNOTE-052 incluaient une proportion de patients éligibles à une association à base de carboplatine pour lesquels le bénéfice a été évalué dans une étude comparative (KEYNOTE-361). Dans l'étude KEYNOTE-361, un nombre plus élevé de décès dans les 6 mois d'initiation du traitement suivi d'un bénéfice de survie à long terme ont été observés avec le pembrolizumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie (voir rubrique 5.1). Aucun facteur spécifique associé aux décès précoces n'a pu être identifié. Les médecins doivent prendre en considération l'effet différé du pembrolizumab avant d'initier le traitement chez les patients atteints d'un carcinome urothélial considérés comme éligibles à une association de chimiothérapie à base de carboplatine. L'étude KEYNOTE-052 incluait également des patients éligibles à une monochimiothérapie, chez lesquels aucune donnée randomisée n'est disponible. De plus, il n'existe pas de données disponibles sur la sécurité et l'efficacité chez les patients plus fragiles (par exemple, statut de performance ECOG de 3) considérés comme non éligibles à une chimiothérapie. En l'absence de ces données, pembrolizumab doit être utilisé avec prudence dans cette population, après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

Utilisation du pembrolizumab pour le traitement de première ligne des patients atteints de CBNPC

En général, la fréquence des effets indésirables du traitement par pembrolizumab en association est plus élevée que pour pembrolizumab en monothérapie ou pour la chimiothérapie seule, reflétant la contribution de chacun de ces composants (voir rubriques 4.2 et 4.8). Il n'existe pas de comparaison directe de pembrolizumab administré en association à une chimiothérapie et de pembrolizumab en monothérapie.

Les médecins doivent considérer le rapport bénéfice/risque des options de traitement disponibles (pembrolizumab en monothérapie ou pembrolizumab en association à la chimiothérapie) avant d'instaurer le traitement chez les patients atteints de CBNPC non préalablement traités dont les tumeurs expriment PD-L1.

Dans l'étude KEYNOTE-042, il a été observé un nombre plus élevé de décès dans les 4 mois d'initiation du traitement suivi d'un bénéfice de survie à long terme avec le pembrolizumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie (voir rubrique 5.1).

Utilisation du pembrolizumab dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un CETEC

En général, la fréquence des effets indésirables pour le traitement par pembrolizumab en association est plus élevée que pour pembrolizumab en monothérapie ou pour la chimiothérapie seule, reflétant la contribution de chacun de ces composants (voir rubrique 4.8).

Les médecins doivent considérer le rapport bénéfice/risque des options de traitement disponibles (pembrolizumab en monothérapie ou pembrolizumab en association à la chimiothérapie) avant d'instaurer le traitement chez les patients atteints d'un CETEC dont les tumeurs expriment PD-L1 (voir rubrique 5.1).

Utilisation du pembrolizumab pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre MSI-H ou dMMR avancé ou récidivant

Il n'existe pas de comparaison directe de pembrolizumab administré en association au lenvatinib et de pembrolizumab en monothérapie. Les médecins doivent considérer le rapport bénéfice/risque des options de traitement disponibles (pembrolizumab en monothérapie ou pembrolizumab en association au lenvatinib) avant d'instaurer le traitement chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre MSI-H ou dMMR avancé ou récidivant.

Utilisation du pembrolizumab dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome

Une tendance à l'augmentation de la fréquence des effets indésirables sévères et graves chez les patients ≥ 75 ans a été observée. Les données de sécurité de pembrolizumab dans le traitement adjuvant du mélanome sont limitées chez les patients ≥ 75 ans.

Utilisation du pembrolizumab en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un CCR

Lorsque pembrolizumab est administré avec axitinib, des fréquences supérieures à celles attendues pour les augmentations des ALAT et des ASAT de Grades 3 et 4 ont été rapportées chez les patients atteints d'un CCR avancé (voir rubrique 4.8). Les enzymes hépatiques doivent être surveillées avant l'initiation du traitement et régulièrement tout au long de celui-ci. Un suivi des enzymes hépatiques plus fréquent que celui effectué lorsque les médicaments sont utilisés en monothérapie peut être envisagé. Les recommandations de prise en charge médicale pour les deux médicaments doivent être suivies (voir rubrique 4.2 et se référer au RCP de l'axitinib).

Utilisation de pembrolizumab en traitement de première ligne des patients atteints de cancer colorectal MSI-H/dMMR

Dans l'étude KEYNOTE-177, le taux de risque pour l'occurrence des événements de survie globale a été plus élevé pour pembrolizumab en comparaison avec la chimiothérapie pendant les 4 premiers mois de traitement, suivi d'un bénéfice de survie à long terme pour pembrolizumab (voir rubrique 5.1).

Utilisation de pembrolizumab en traitement de première ligne des patients atteints d'un CVB

La cholangite et les infections des voies biliaires ne sont pas rares chez les patients atteints d'un CVB. Des événements de cholangite ont été rapportés dans KEYNOTE-966 dans les deux groupes de traitement (11,2 % [n = 59] des participants dans le bras pembrolizumab plus chimiothérapie et 10,3 % [n = 55] des participants dans le bras placebo plus chimiothérapie). Les patients porteurs de stents et de drains biliaires (n = 74) présentaient un risque accru de cholangite et d'infections des voies biliaires dans KEYNOTE-966 (39,4 % [n = 13] des participants dans le bras pembrolizumab plus chimiothérapie vs. 29,3 % [n = 12] des participants dans le bras placebo plus chimiothérapie). Les patients atteints d'un CVB (en particulier ceux porteurs de stents biliaires) doivent être étroitement surveillés pour rechercher le développement de cholangite ou d'infections des voies biliaires avant l'initiation du traitement et régulièrement par la suite.

Patients exclus des études cliniques

Les patients présentant les pathologies suivantes ont été exclus des études cliniques : métastases cérébrales actives ; statut de performance ECOG ≥ 2 (à l'exception du carcinome urothélial et du CCR) ; infection par le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C (à l'exception du CVB) ; maladie auto-immune systémique active ; pneumopathie interstitielle diffuse ; pneumopathie inflammatoire antérieure nécessitant un traitement corticoïde systémique ; antécédent d'hypersensibilité sévère à un autre anticorps monoclonal ; patients recevant un traitement immunosuppresseur ; antécédent d'effets indésirables sévères à médiation immunitaire avec ipilimumab, définis comme toute toxicité de Grade 4 ou de Grade 3 nécessitant une corticothérapie (> 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) pendant plus de 12 semaines. Les patients atteints d'infections actives ont été exclus des études cliniques et leur infection devait avoir été traitée avant de recevoir pembrolizumab. Les patients pour lesquels des infections actives sont apparues durant le traitement par pembrolizumab ont été pris en charge par un traitement médical approprié. Les patients atteints au début du traitement d'anomalies rénales cliniquement significatives (créatinine $> 1,5$ fois la LSN) ou hépatique (bilirubine $> 1,5$ fois la LSN, ALAT/ASAT $> 2,5$ fois la LSN en l'absence de métastases hépatiques) ont été exclus des études cliniques ; l'information est donc limitée aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

Les données sur la sécurité et l'efficacité de KEYTRUDA chez les patients atteints d'un mélanome oculaire sont limitées (voir rubrique 5.1).

Après un examen attentif du risque potentiellement accru, pembrolizumab peut être utilisé avec une prise en charge médicale appropriée chez ces patients.

Carte patient

Tous les prescripteurs de KEYTRUDA doivent connaître le document contenant les informations destinées aux médecins et les recommandations de prise en charge. Le prescripteur doit discuter avec le patient des risques du traitement par KEYTRUDA. La carte patient sera remise au patient avec chaque prescription.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude pharmacocinétique formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec pembrolizumab. Pembrolizumab étant éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue.

L'utilisation de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs systémiques doit être évitée avant le début du traitement par pembrolizumab, du fait de leur possible interférence avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de pembrolizumab. Néanmoins, les corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration de pembrolizumab pour traiter des effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4). Les corticostéroïdes peuvent aussi être utilisés en prémédication quand pembrolizumab est utilisé en association à une chimiothérapie, en prophylaxie antiémétique et/ou pour atténuer les effets indésirables liés à la chimiothérapie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par pembrolizumab et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de pembrolizumab.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de pembrolizumab chez la femme enceinte. Aucune étude de reproduction animale n'a été conduite avec pembrolizumab ; cependant, dans des modèles murins de grossesse, le blocage de la voie de signalisation PD-L1 a montré une modification de la tolérance au fœtus et a conduit à une augmentation des pertes fœtales (voir rubrique 5.3). Sur la base du mécanisme d'action, ces résultats indiquent que l'administration de pembrolizumab pendant la grossesse expose à un risque potentiel d'effet nocif sur le fœtus, incluant des taux plus élevés d'avortement ou d'enfants mort-nés. Il est connu que les immunoglobulines humaines G4 (IgG4) passent la barrière placentaire ; par conséquent pembrolizumab, étant une IgG4, a la possibilité d'être transmis de la mère au fœtus en développement. Pembrolizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme ne nécessite un traitement par pembrolizumab.

Allaitement

On ne sait pas si pembrolizumab est excrété dans le lait maternel. Les anticorps étant connus pour être sécrétés dans le lait maternel, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre pembrolizumab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement par pembrolizumab pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets possibles de pembrolizumab sur la fertilité. Les études de toxicité à dose répétée de 1 mois et 6 mois menées sur des singes n'ont pas montré d'effets notables sur les organes reproducteurs mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pembrolizumab a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Chez certains patients, des étourdissements et de la fatigue ont été rapportés après administration de pembrolizumab (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Pembrolizumab en monothérapie (voir rubrique 4.2)

La sécurité de pembrolizumab en monothérapie a été évaluée dans des études cliniques chez 7 631 patients dans différents types de tumeurs et avec quatre doses (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines, 200 mg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines). Dans cette population de patients, la durée d'observation médiane était de 8,5 mois (de 1 jour à 39 mois) et les effets indésirables les plus fréquents avec pembrolizumab étaient : fatigue (31 %), diarrhée (22 %) et nausée (20 %). La majorité des effets indésirables rapportés en monothérapie étaient d'une sévérité de Grades 1 ou 2. Les effets indésirables les plus graves étaient des effets indésirables à médiation immunitaire et des réactions sévères liées à la perfusion (voir rubrique 4.4). Les incidences des effets indésirables à médiation immunitaire étaient de 37 % tous Grades, et 9 % pour les Grades 3-5 avec le pembrolizumab en monothérapie au stade adjuvant, et 25 % tous Grades, et 6 % pour les Grades 3-5 au stade métastatique. Aucun nouvel effet indésirable à médiation immunitaire n'a été identifié au stade adjuvant.

Pembrolizumab en association à une chimiothérapie ou à une radiochimiothérapie (RCT) (voir rubrique 4.2)

Lorsque pembrolizumab est administré en association, reportez-vous au RCP des médicaments respectifs du traitement en association avant l'initiation du traitement.

La sécurité de pembrolizumab en association à une chimiothérapie ou à une RCT a été évaluée dans des études cliniques chez 6 334 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 : nausées (52 %), anémie (51 %), fatigue (36 %), diarrhées (35 %), constipation (32 %), vomissements (28 %), diminution du nombre de neutrophiles (27 %) 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, chez les patientes atteintes d'un CE étaient de 59 % pour le traitement par pembrolizumab en association et 46 % pour la chimiothérapie seule et chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin étaient de 44 % pour le traitement par pembrolizumab en association et 30 % pour la chimiothérapie seule.

Pembrolizumab en association à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) (voir rubrique 4.2)

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

La sécurité de pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib dans le CCR avancé, et en association au lenvatinib dans le CE avancé, a été évaluée chez un total de 1 456 patients atteints d'un CCR avancé ou d'un CE avancé recevant 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines avec soit 5 mg d'axitinib deux fois par jour, soit 20 mg de lenvatinib une fois par jour dans les études cliniques, selon le cas. Dans ces populations de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : diarrhée (58 %), hypertension (54 %), hypothyroïdie (46 %), fatigue (41 %), diminution de l'appétit (40 %), nausées (40 %), arthralgie (30 %), vomissements (28 %), perte de poids (28 %), dysphonie (28 %), douleurs abdominales (28 %), protéinurie (27 %), syndrome main-pied (26 %), éruption cutanée (26 %), stomatite (25 %), constipation (25 %), douleurs musculosquelettiques (23 %), céphalées (23 %) et

toux (21 %). La fréquence des effets indésirables de Grade 3-5 chez les patients atteints de CCR était de 80 % pour le pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib et de 71 % pour le sunitinib seul. Chez les patientes atteintes de CE, la fréquence des effets indésirables de Grade 3-5 était de 89 % pour le pembrolizumab en association au lenvatinib et de 73 % pour la chimiothérapie seule.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études cliniques avec pembrolizumab en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie ou avec la RCT ou d'autres médicaments anti-cancéreux, ou rapportés depuis la commercialisation de pembrolizumab sont listés dans le tableau 2. Ces effets sont présentés par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables connus pour survenir avec pembrolizumab ou les médicaments du traitement en association administrés seuls peuvent apparaître pendant le traitement avec ces médicaments en association, même si ces effets n'ont pas été rapportés au cours des études cliniques avec l'association thérapeutique.

Pour plus d'informations sur la sécurité lorsque pembrolizumab est administré en association, reportez-vous au RCP des médicaments respectifs du traitement en association.

Tableau 2 : Effets indésirables chez les patients traités par pembrolizumab[†]

Classification MedDRA par organe et par fréquence	Monothérapie	En association avec une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie	En association avec axitinib ou lenvatinib
Infections et infestations			
Très fréquent			infections des voies urinaires
Fréquent	pneumonie	pneumonie	pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent	anémie	anémie, neutropénie, thrombopénie	anémie
Fréquent	thrombopénie, neutropénie, lymphopénie	neutropénie fébrile, leucopénie, lymphopénie	neutropénie, thrombopénie, lymphopénie, leucopénie
Peu fréquent	leucopénie, thrombopénie immunitaire, éosinophilie	anémie hémolytique*, éosinophilie	éosinophilie
Rare	anémie hémolytique*, lymphohistiocytose hémophagocytaire, érythroblastopénie	thrombopénie immunitaire	
Affections du système immunitaire			
Fréquent	réaction liée à la perfusion*	réaction liée à la perfusion*	réaction liée à la perfusion*
Peu fréquent	sarcoïdose*		
Rare		sarcoïdose	
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide		

Classification MedDRA par organe et par fréquence	Monothérapie	En association avec une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie	En association avec axitinib ou lenvatinib
Affections endocriniennes			
Très fréquent	hypothyroïdie*	hypothyroïdie*	hypothyroïdie
Fréquent	hyperthyroïdie	insuffisance surrénalienne*, hyperthyroïdie*, thyroïdite*	insuffisance surrénalienne*, hyperthyroïdie, thyroïdite*
Peu fréquent	insuffisance surrénalienne*, hypophysite*, thyroïdite*	hypophysite*	hypophysite*
Rare	hypoparathyroïdie	hypoparathyroïdie	hypoparathyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent	diminution de l'appétit	hypokaliémie, diminution de l'appétit	diminution de l'appétit
Fréquent	hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie	hyponatrémie, hypocalcémie	hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie
Peu fréquent	diabète de type I*	diabète de type I*	diabète de type I*
Affections psychiatriques			
Très fréquent		insomnie	
Fréquent	insomnie		insomnie
Affections du système nerveux			
Très fréquent	céphalée	neuropathie périphérique, céphalées, étourdissements	céphalée, dysgueusie
Fréquent	étourdissements, neuropathie périphérique, léthargie, dysgueusie	dysgueusie	étourdissements, neuropathie périphérique, léthargie
Peu fréquent	syndrome myasthénique*, épilepsie	encéphalite*, épilepsie, léthargie	syndrome myasthénique*, encéphalite*
Rare	syndrome de Guillain-Barré*, encéphalite*, myélite*, névrite optique, méningite (aseptique)*	syndrome myasthénique*, syndrome de Guillain-Barré*, myélite, névrite optique, méningite (aseptique)	névrite optique
Affections oculaires			
Fréquent	sécheresse oculaire	sécheresse oculaire	sécheresse oculaire
Peu fréquent	uvéïte*	uvéïte*	uvéïte*
Rare	syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada		syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Classification MedDRA par organe et par fréquence	Monothérapie	En association avec une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie	En association avec axitinib ou lenvatinib
Affections cardiaques			
Fréquent	arythmie cardiaque‡ (y compris fibrillation auriculaire)	arythmie cardiaque‡ (y compris fibrillation auriculaire)	arythmie cardiaque‡ (y compris fibrillation auriculaire)
Peu fréquent	myocardite, péricardite*, épanchement péricardique	myocardite*, péricardite*, épanchement péricardique	myocardite, épanchement péricardique
Affections vasculaires			
Très fréquent			hypertension
Fréquent	hypertension	hypertension	
Peu fréquent		vascularite*	vascularite*
Rare	vascularite*		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Très fréquent	dyspnée, toux	dyspnée, toux	dyspnée, toux
Fréquent	pneumopathie inflammatoire*	pneumopathie inflammatoire*	pneumopathie inflammatoire*
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	diarrhée, douleurs abdominales*, nausées, vomissements, constipation	diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales*, constipation	diarrhée, douleurs abdominales*, nausées, vomissements, constipation
Fréquent	colite*, sécheresse buccale	colite*, gastrite*, sécheresse buccale	colite*, pancréatite*, gastrite*, sécheresse buccale
Peu fréquent	pancréatite*, gastrite*, ulcération gastro-intestinale*	pancréatite*, ulcération gastro-intestinale*	ulcération gastro-intestinale*
Rare	insuffisance pancréatique exocrine, perforation de l'intestin grêle, maladie coeliaque	insuffisance pancréatique exocrine, perforation de l'intestin grêle, maladie coeliaque	perforation de l'intestin grêle
Fréquence indéterminée			insuffisance pancréatique exocrine, maladie coeliaque
Troubles hépatobiliaires			
Fréquent	hépatite*	hépatite*	hépatite*
Rare	cholangite sclérosante	cholangite sclérosante*	

Classification MedDRA par organe et par fréquence	Monothérapie	En association avec une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie	En association avec axitinib ou lenvatinib
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	prurit*, éruption cutanée*	éruption cutanée*, alopecie, prurit*	éruption cutanée*, prurit*
Fréquent	réactions cutanées sévères*, érythème, dermatite, sécheresse cutanée, vitiligo*, eczéma, alopecie, dermatite acnéiforme	réactions cutanées sévères*, dermatite, érythème, sécheresse cutanée, dermatite acnéiforme, eczéma	réactions cutanées sévères*, dermatite, sécheresse cutanée, érythème, dermatite acnéiforme, alopecie
Peu fréquent	psoriasis, kératose lichénoïde*, papule, modification de la couleur des cheveux	psoriasis, kératose lichénoïde*, vitiligo*, papule	eczéma, kératose lichénoïde*, psoriasis, vitiligo*, papule, modification de la couleur des cheveux
Rare	syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, nécrolyse épidermique toxique	syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, modification de la couleur des cheveux	nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Très fréquent	douleur musculo-squelettique*, arthralgie	douleur musculo-squelettique*, arthralgie	arthralgie, douleur musculo-squelettique*, myosite*, douleur aux extrémités
Fréquent	myosite*, douleur aux extrémités, arthrite*	myosite*, douleur aux extrémités, arthrite*	arthrite*
Peu fréquent	ténosynovite*	ténosynovite*	ténosynovite*
Rare	syndrome de Sjögren	syndrome de Sjögren	syndrome de Sjögren
Troubles du rein et des voies urinaires			
Fréquent		insuffisance rénale aiguë	néphrite*
Peu fréquent	néphrite*	néphrite*, cystite non infectieuse	
Rare	cystite non infectieuse		cystite non infectieuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	fatigue, asthénie, œdème*, fièvre	fatigue, asthénie, fièvre, œdème*	fatigue, asthénie, œdème*, fièvre
Fréquent	syndrome pseudo-grippal, frissons	syndrome pseudo-grippal, frissons	syndrome pseudo-grippal, frissons

Classification MedDRA par organe et par fréquence	Monothérapie	En association avec une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie	En association avec axitinib ou lenvatinib
Investigations			
Très fréquent		augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase	augmentation de la lipase, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la créatininémie
Fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, hypercalcémie, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la créatininémie	augmentation de la bilirubinémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la créatininémie, hypercalcémie	augmentation de l'amylase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, hypercalcémie
Peu fréquent	augmentation de l'amylase	augmentation de l'amylase	

† Les fréquences des effets indésirables présentées dans le tableau 2 peuvent ne pas être totalement attribuables à pembrolizumab seul mais peuvent aussi intégrer la contribution de la maladie sous-jacente ou des autres médicaments utilisés dans une association.

‡ Sur la base d'une requête standard incluant bradyrythmie et tachyrythmie.

*Les termes suivants représentent un groupe d'évènements liés qui décrivent un état pathologique plutôt qu'un évènement isolé :

- anémie hémolytique (anémie hémolytique auto-immune et anémie hémolytique à Coombs négatif)
- réaction liée à la perfusion (hypersensibilité médicamenteuse, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité, réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion, syndrome de relargage des cytokines et maladie sérique)
- sarcoïdose (sarcoïdose cutanée et sarcoïdose pulmonaire)
- hypothyroïdie (myxoédème, hypothyroïdie à médiation immunitaire et hypothyroïdie auto-immune)
- insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison, insuffisance corticosurrénalienne aiguë et insuffisance cortico-surrénalienne secondaire)
- thyroïdite (thyroïdite auto-immune, thyroïdite silencieuse, troubles thyroïdiens, thyroïdite aiguë et thyroïdite à médiation immunitaire)
- hyperthyroïdie (maladie de Basedow)
- hypophysite (hypopituitarisme et hypophysite lymphocytaire)
- diabète de type 1 (acidocétose diabétique)
- syndrome myasthénique (myasthénie grave, y compris exacerbation)
- encéphalite (encéphalite auto-immune et encéphalite non infectieuse)
- syndrome de Guillain-Barré (neuropathie axonale et polyneuropathie démyélinisante)
- myélite (y compris myélite transverse)
- méningite aseptique (méningite et méningite non infectieuse)
- uvéite (choriorétinite, iritis et iridocyclite)
- myocardite (myocardite auto-immune)
- péricardite (péricardite auto-immune, pleuropéricardite et myopéricardite)
- vascularite (vascularite du système nerveux central, aortite et artérite à cellules géantes)
- pneumopathie inflammatoire (pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie organisée, pneumopathie à médiation immunitaire, maladie pulmonaire à médiation immunitaire et maladie pulmonaire auto-immune)
- douleur abdominale (gêne abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse)

- colite (colite microscopique, entérocolite, entérocolite hémorragique, colite auto-immune et entérocolite à médiation immunitaire)
- gastrite (gastrite érosive, gastrite hémorragique et gastrite à médiation immunitaire)
- pancréatite (pancréatite auto-immune, pancréatite aiguë et pancréatite à médiation immunitaire)
- ulcération gastro-intestinale (ulcère gastrique et ulcère duodénal)
- hépatite (hépatite auto-immune, hépatite à médiation immunitaire, atteinte hépatique d'origine médicamenteuse et hépatite aiguë)
- cholangite sclérosante (cholangite à médiation immunitaire)
- prurit (urticaire, urticaire papuleuse et prurit génital)
- éruption cutanée (éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption pruritigineuse, éruption vésiculaire et rash génital)
- réactions cutanées sévères (rash exfoliatif, pemphigus, et événements suivants de Grade ≥ 3 : vascularite cutanée, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite exfoliative généralisée, érythème polymorphe, lichen plan, lichen plan buccal, pemphigoïde, prurit, prurit génital, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption maculo-papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption pustuleuse, nécrose cutanée et éruption cutanée toxique)
- vitiligo (dépigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée et hypopigmentation de la paupière)
- kératose lichénoïde (lichen plan et lichen scléreux)
- douleur musculo-squelettique (gêne musculo-squelettique, douleur dorsale, raideur musculo-squelettique, douleur thoracique musculo-squelettique et torticolis)
- myosite (myalgie, myopathie, myosite nécrosante, pseudo-polyarthrite rhizomélique et rhabdomyolyse)
- arthrite (gonflement des articulations, polyarthrite, épanchement articulaire, arthrite auto-immune et arthrite à médiation immunitaire)
- ténosynovite (tendinite, synovite et douleur aux tendons)
- néphrite (néphrite auto-immune, néphrite à médiation immunitaire, néphrite tubulo-interstitielle et insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë ou atteinte rénale aiguë avec néphrite avérée, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite, glomérulonéphrite membraneuse et glomérulonéphrite aiguë)
- œdème (œdème périphérique, œdème généralisé, surcharge liquidienne, rétention liquidienne, œdème palpébral et œdème labial, œdème du visage, œdème localisé et œdème périorbitaire)

Pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin (voir rubrique 4.2)

Lorsque pembrolizumab est administré en association à l'enfortumab vedotin, se référer au RCP de l'enfortumab vedotin avant l'initiation du traitement.

La sécurité de pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin a été évaluée chez 564 patients atteints d'un carcinome urothélial non résecable ou métastatique recevant 200 mg de pembrolizumab le Jour 1 et 1,25 mg/kg d'enfortumab vedotin les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours.

Dans l'ensemble, l'incidence des effets indésirables de pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin a été observée comme étant plus élevée que celle de pembrolizumab en monothérapie, reflétant la contribution de l'enfortumab vedotin et la durée du traitement en association plus longue.

Les effets indésirables étaient généralement similaires à ceux observés chez les patients recevant pembrolizumab ou enfortumab vedotin en monothérapie. L'incidence de l'éruption cutanée maculo-papuleuse était de 36 % tous Grades (10 % de Grades 3-4), ce qui est plus élevé que celle observée avec pembrolizumab en monothérapie.

Généralement similaires aux observations avec le comparateur chimiothérapie, les fréquences des événements indésirables étaient plus élevées chez les patients âgés de ≥ 65 ans comparées aux patients âgés de < 65 ans, en particulier pour les événements indésirables graves (respectivement 56,3 % et 35,3 %) et les événements de Grade ≥ 3 (respectivement 80,3 % et 64,2 %).

Description d'une sélection d'effets indésirables

Les données concernant les effets indésirables à médiation immunitaire suivants sont basées sur les patients ayant reçu pembrolizumab selon quatre posologies (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines, 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines ou 200 mg toutes les 3 semaines) dans les études cliniques (voir rubrique 5.1). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites en rubrique 4.4.

Effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4)

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 324 (4,2 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3, 4 ou 5 chez 143 (1,9 %), 81 (1,1 %), 19 (0,2 %) et 9 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian d'une pneumopathie inflammatoire a été de 3,9 mois (de 2 jours à 27,2 mois) et la durée médiane a été de 2,0 mois (de 1 jour à 51,0+ mois). La pneumopathie inflammatoire était plus fréquente chez les patients ayant des antécédents d'irradiation thoracique antérieure (8,1 %) que chez les patients n'ayant pas reçu d'irradiation thoracique préalable (3,9 %). Une pneumopathie inflammatoire a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 131 (1,7 %) patients. La pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 196 patients, 6 avec des séquelles.

Pour les patients atteints de CBNPC, une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 230 (6,1 %), y compris des cas de Grade 2, 3, 4 ou 5 chez 103 (2,7 %), 63 (1,7 %), 17 (0,4 %) et 10 (0,3 %) patients, respectivement. Chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique, une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 8,9 % patients ayant des antécédents d'irradiation thoracique antérieure. Chez les patients atteints de LHc, l'incidence de la pneumopathie inflammatoire (tous grades) variait entre 5,2 % et 10,8 % pour les patients avec un LHc dans l'étude KEYNOTE-087 (n = 210) et l'étude KEYNOTE-204 (n = 148), respectivement.

Colite à médiation immunitaire

Une colite est survenue chez 158 (2,1 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 49 (0,6 %), 82 (1,1 %) et 6 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la colite a été de 4,3 mois (de 2 jours à 24,3 mois) et la durée médiane a été de 1,1 mois (de 1 jour à 45,2 mois). Une colite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 48 (0,6 %) patients. La colite s'est résolue chez 132 patients, 2 avec des séquelles. Chez les patients atteints de cancer colorectal traités par pembrolizumab en monothérapie (n = 153), l'incidence de la colite était de 6,5 % (tous grades) avec 2,0 % de Grade 3 et 1,3 % de Grade 4.

Hépatite à médiation immunitaire

Une hépatite est survenue chez 80 (1,0 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 12 (0,2 %), 55 (0,7 %) et 8 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hépatite a été de 3,5 mois (de 8 jours à 26,3 mois) et la durée médiane a été de 1,3 mois (de 1 jour à 29,0+ mois). Une hépatite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 37 (0,5 %) patients. L'hépatite s'est résolue chez 60 patients.

Néphrite à médiation immunitaire

Une néphrite est survenue chez 37 (0,5 %) patients recevant pembrolizumab en monothérapie, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 11 (0,1 %), 19 (0,2 %) et 2 (< 0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la néphrite a été de 4,2 mois (de 12 jours à 21,4 mois) et la durée médiane a été de 3,3 mois (de 6 jours à 28,2+ mois). Une néphrite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 17 (0,2 %) patients. La néphrite s'est résolue chez 25 patients, 5 avec des séquelles. Chez les patients atteints d'un CBNPC non-épidermoïde traités par pembrolizumab associé à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine (n = 488), l'incidence de la néphrite était de 1,4 % (tous grades) avec 0,8 % de Grade 3 et 0,4 % de Grade 4.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 74 (1,0 %) patients, y compris des cas de Grade 2, 3 et 4 chez 34 (0,4 %), 31 (0,4 %) et 4 (0,1 %) patients recevant pembrolizumab, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'insuffisance surrénalienne a été de 5,4 mois (de 1 jour à 23,7 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (de 3 jours à 40,1+ mois). Une insuffisance surrénalienne a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 13 (0,2 %) patients. L'insuffisance surrénalienne s'est résolue chez 28 patients, 11 avec des séquelles.

Une hypophysite est survenue chez 52 (0,7 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 23 (0,3 %), 24 (0,3 %) et 1 (< 0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hypophysite a été de 5,9 mois (de 1 jour à 17,7 mois) et la durée médiane a été de 3,6 mois (de 3 jours à 48,1+ mois). Une hypophysite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 14 (0,2 %) patients. L'hypophysite s'est résolue chez 23 patients, 8 avec des séquelles.

Une hyperthyroïdie est survenue chez 394 (5,2 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 108 (1,4 %) et 9 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hyperthyroïdie a été de 1,4 mois (de 1 jour à 23,2 mois) et la durée médiane a été de 1,6 mois (de 4 jours à 43,1+ mois). Une hyperthyroïdie a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 4 (0,1 %) patients. L'hyperthyroïdie s'est résolue chez 326 (82,7 %) patients, 11 avec des séquelles. Chez les patients atteints d'un mélanome, d'un CBNPC et d'un CCR traités par pembrolizumab en monothérapie au stade adjuvant (n = 2 060), l'incidence de l'hyperthyroïdie était de 11,0 %, dont la majorité était de Grade 1 ou 2.

Une hypothyroïdie est survenue chez 939 (12,3 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 687 (9,0 %) et 8 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hypothyroïdie a été de 3,4 mois (de 1 jour à 25,9 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (de 2 jours à 63,0+ mois). L'hypothyroïdie a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 6 (0,1 %) patients. L'hypothyroïdie s'est résolue chez 216 (23,0 %) patients, 16 avec des séquelles. Chez les patients atteints d'un LHC (n = 389), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 17 %, toutes étant de Grade 1 ou 2. Chez les patients atteints d'un CETEC traités par pembrolizumab en monothérapie (n = 909), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 16,1 % (tous grades) avec 0,3 % de Grade 3. Chez les patients atteints d'un CETEC traités par pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-FU (n = 276), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 15,2 %, toutes étant de Grade 1 ou 2. Chez les patients traités par pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib (n=1 456), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 46,2 % (tous Grades) avec 0,8 % de Grade 3 ou 4. Chez les patients atteints d'un mélanome, d'un CBNPC et d'un CCR traités par pembrolizumab en monothérapie au stade adjuvant (n = 2 060), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 18,5 %, dont la majorité était de Grade 1 ou 2.

Effets indésirables cutanés à médiation immunitaire

Des réactions cutanées sévères à médiation immunitaire sont survenues chez 130 (1,7 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3, 4 ou 5 chez 11 (0,1 %), 103 (1,3 %), 1 (< 0,1 %) et 1 (< 0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian des réactions cutanées sévères a été de 2,8 mois (de 2 jours à 25,5 mois). La durée médiane a été de 1,9 mois (de 1 jour à 47,1+ mois). Des réactions cutanées sévères ont conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 18 (0,2 %) patients. Les réactions cutanées sévères se sont résolues chez 95 patients, 2 avec des séquelles.

De rares cas de SSJ et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Complications d'une GCSH allogénique dans le LHC

Parmi les 14 patients de KEYNOTE-013 ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, 6 patients ont développé une GVH aiguë et 1 patient a développé une GVH chronique, dont aucune n'a été fatale. Deux patients ont présenté une MVO hépatique, dont une d'issue fatale. Un patient a présenté un syndrome de prise de greffe après transplantation.

Parmi les 32 patients de KEYNOTE-087 ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, 16 patients ont développé une GVH aiguë et 7 patients ont développé une GVH chronique, dont deux d'issue fatale. Aucun patient n'a présenté de MVO hépatique. Aucun patient n'a présenté de syndrome de prise de greffe après transplantation.

Parmi les 14 patients de KEYNOTE-204 ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, 8 patients ont développé une GVH aiguë et 3 patients ont développé une GVH chronique, aucune d'issue fatale. Aucun patient n'a présenté de MVO hépatique. Un patient a présenté un syndrome de prise de greffe après transplantation.

Enzymes hépatiques élevées lorsque pembrolizumab est associé à l'axitinib dans le CCR

Dans une étude clinique chez des patients atteints d'un CCR non préalablement traité recevant pembrolizumab en association à l'axitinib, une augmentation des ALAT (20 %) et des ASAT (13 %) de Grades 3 et 4 a été observée avec une incidence plus élevée qu'attendue. La durée médiane d'apparition de l'augmentation des ALAT était de 2,3 mois (de 7 jours à 19,8 mois). Chez les patients avec des ALAT ≥ 3 fois la LSN (Grades 2-4, n = 116), l'augmentation des ALAT s'est améliorée jusqu'aux Grades 0-1 chez 94 % d'entre eux. Cinquante-neuf pour cent des patients présentant des ALAT augmentées ont reçu des corticostéroïdes systémiques. Parmi les patients qui se sont rétablis, une réintroduction a été faite chez 92 (84 %) d'entre eux avec soit pembrolizumab (3 %) soit axitinib (31 %) en monothérapie soit les deux (50 %). Parmi ces patients, 55 % n'ont pas eu de réapparition des ALAT > 3 fois la LSN, et parmi les patients ayant présenté une réapparition des ALAT > 3 fois la LSN, tous se sont rétablis. Il n'y a pas eu d'effets indésirables hépatiques de Grade 5.

Anomalies des valeurs biologiques

Chez les patients traités par pembrolizumab en monothérapie, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 9,9 % pour une diminution des lymphocytes, 7,3 % pour une diminution du sodium, 5,7 % pour une diminution de l'hémoglobine, 4,6 % pour une augmentation du glucose, 4,5 % pour une diminution du phosphate, 3,1 % pour une augmentation des ALAT, 2,9 % pour une augmentation des ASAT, 2,6 % pour une augmentation des phosphatases alcalines, 2,2 % pour une diminution du potassium, 2,1 % pour une diminution des neutrophiles, 1,7 % pour une augmentation de la bilirubine, 1,7 % pour une diminution des plaquettes, 1,7 % pour une augmentation du potassium, 1,6 % pour une augmentation du calcium, 1,4 % pour une diminution de l'albumine, 1,3 % pour une diminution du calcium, 1,2 % pour une augmentation de la créatinine, 0,8 % pour une diminution des leucocytes, 0,8 % pour une augmentation du magnésium, 0,6 % pour une diminution du glucose, 0,2 % pour une diminution du magnésium et 0,2 % pour une augmentation du sodium.

Chez les patients traités par pembrolizumab en association à la chimiothérapie ou à la RCT, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 37,6 % pour une diminution des neutrophiles, 30,9 % pour

une diminution des lymphocytes, 24,4 % pour une diminution des leucocytes, 20,7 % pour une diminution de l'hémoglobine, 12,4 % pour une diminution des plaquettes, 9,3 % pour une diminution du sodium, 7,9 % pour une diminution du potassium, 7,3 % pour une diminution du phosphate, 5,5 % pour une augmentation du glucose, 5,1 % pour une augmentation des ALAT, 4,6 % pour une augmentation des ASAT, 3,5 % pour une diminution du calcium, 3,1 % pour une augmentation de la bilirubine, 3,0 % pour une augmentation du potassium, 3,0 % pour une augmentation de la créatinine, 2,4 % pour une augmentation des phosphatases alcalines, 2,3 % pour une diminution de l'albumine, 1,6 % pour une augmentation du calcium, 0,9 % pour une diminution du glucose et 0,4 % pour une augmentation du sodium.

Chez les patients traités par pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 23,0 % pour une augmentation de la lipase (non mesurée chez les patients traités par pembrolizumab et axitinib), 12,3 % pour une diminution des lymphocytes, 11,4 % pour une diminution du sodium, 11,2 % pour une augmentation de l'amylase, 11,2 % pour une augmentation des triglycérides, 10,4 % pour une augmentation des ALAT, 8,9 % pour une augmentation des ASAT, 7,8 % pour une augmentation du glucose, 6,8 % pour une diminution du phosphate, 6,1 % pour une diminution du potassium, 5,1 % pour une augmentation du potassium, 4,5 % pour une augmentation du cholestérol, 4,4 % pour une augmentation de la créatinine, 4,2 % pour une diminution de l'hémoglobine, 4,0 % pour une diminution des neutrophiles, 3,1 % pour une augmentation des phosphatases alcalines, 3,0 % pour une diminution des plaquettes, 2,8 % pour une augmentation de la bilirubine, 2,2 % pour une diminution du calcium, 2,2 % pour une augmentation du magnésium, 1,7 % pour une diminution des leucocytes, 1,5 % pour une diminution du magnésium, 1,5 % pour une augmentation de l'INR (prothrombine), 1,4 % pour une diminution du glucose, 1,2 % pour une diminution de l'albumine, 1,0 % pour une augmentation du calcium, 0,4 % pour une augmentation du sodium et 0,1 % pour une augmentation de l'hémoglobine.

Immunogénicité

Dans les études cliniques menées chez les patients traités par pembrolizumab en monothérapie à la dose de 2 mg/kg de poids corporel toutes les trois semaines, 200 mg toutes les trois semaines ou 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines, 36 (1,8 %) des 2 034 patients évaluable ont été testés positifs pour des anticorps anti-pembrolizumab apparus au cours du traitement dont 9 (0,4 %) patients avec des anticorps neutralisants contre pembrolizumab. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil pharmacocinétique ou de tolérance en présence d'anticorps anti-pembrolizumab liants ou neutralisants.

Population pédiatrique

La sécurité de pembrolizumab en monothérapie a été évaluée à la dose de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines dans l'étude de phase I/II KEYNOTE-051 réalisée chez 161 patients pédiatriques âgés de 9 mois à 17 ans atteints d'un mélanome avancé, d'un lymphome ou de tumeurs solides avancées PD-L1 positives, en rechute ou réfractaires. La population avec un LHc (n = 22) incluait des patients âgés de 11 à 17 ans. Le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était généralement similaire à celui observé chez les adultes traités par pembrolizumab. Les effets indésirables les plus fréquents (rapportés chez au moins 20 % des patients pédiatriques) étaient : pyrexie (33 %), vomissements (30 %), céphalées (26 %), douleurs abdominales (22 %), anémie (21 %), toux (21 %) et constipation (20 %). La majorité des effets indésirables rapportés en monothérapie étaient d'une sévérité de Grades 1 ou 2. Soixante-seize (47,2 %) patients présentaient 1 ou plusieurs effets indésirables de Grades 3 à 5 dont 5 (3,1 %) patients avec 1 ou plusieurs effets indésirables ayant entraîné le décès. Les fréquences sont basées sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. Les données de sécurité à long terme du pembrolizumab chez les adolescents atteints de mélanome de stade IIB, IIC et III traités au stade adjuvant sont actuellement indisponibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune information sur le surdosage avec pembrolizumab.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour rechercher des signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de PD-1/PDL-1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1). Code ATC: L01FF02

Mécanisme d'action

KEYTRUDA est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1 (programmed cell death-1) et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, qui a montré son implication dans le contrôle des réponses immunitaires des cellules T. KEYTRUDA potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales, par le blocage de la liaison de PD-1 avec PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés dans les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les tumeurs ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral.

L'effet anti-angiogénique du lenvatinib (multi ITK) en association avec l'effet de stimulation immunitaire du pembrolizumab (anti PD-1) entraîne un microenvironnement tumoral avec une plus grande activation des cellules T pour aider à contrer la résistance primaire et acquise à l'immunothérapie et peut améliorer les réponses tumorales par rapport à l'un des traitements seuls. Dans les modèles précliniques murins, les inhibiteurs de PD-1 plus ITK ont démontré une activité anti-tumorale améliorée par rapport à l'un des agents seuls.

Efficacité et sécurité clinique

Des doses de pembrolizumab de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines, 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines et 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines ont été évaluées dans des études cliniques effectuées dans le mélanome ou dans le CBNPC préalablement traité. Sur la base de la modélisation et de la simulation des relations dose/exposition pour l'efficacité et la tolérance pour le pembrolizumab, il n'y a pas de différences cliniquement significatives d'efficacité ou de tolérance entre les doses de 200 mg toutes les 3 semaines, de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines et de 400 mg toutes les 6 semaines (voir rubrique 4.2).

Mélanome

KEYNOTE-006 : Etude contrôlée chez des patients atteints d'un mélanome naïfs de traitement par ipilimumab

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été étudiées dans KEYNOTE-006, une étude de phase III multicentrique, en ouvert, contrôlée, dans le traitement du mélanome avancé chez des patients naïfs d'ipilimumab. Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir pembrolizumab à une dose de 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 (n = 279) ou 3 semaines (n = 277) ou ipilimumab 3 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines (n = 278). Pour les patients atteints d'un mélanome présentant une mutation BRAF V600E, un traitement préalable par un inhibiteur de BRAF n'était pas requis.

Les patients étaient traités par pembrolizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients cliniquement stables avec une preuve initiale de progression de la maladie pouvaient rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à 12 semaines, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la Semaine 48 et ensuite toutes les 12 semaines.

Sur les 834 patients, 60 % étaient des hommes, 44 % étaient âgés \geq 65 ans (l'âge médian était de 62 ans [18 - 89 ans]) et 98 % étaient de type caucasien. Soixante-cinq pourcent des patients présentaient un stade M1c, 9 % avaient un antécédent de métastases cérébrales, 66 % n'avaient reçu aucun traitement antérieur et 34 % avaient reçu un traitement antérieur. Trente-et-un pourcent avaient un statut de performance ECOG de 1, 69 % avaient un statut de performance ECOG de 0, et 32 % avaient des LDH élevées. Des mutations BRAF étaient rapportées chez 302 (36 %) patients. Parmi les patients porteurs de tumeurs avec mutation BRAF, 139 (46 %) avaient reçu un traitement préalable par inhibiteur de BRAF.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (Progression Free Survival PFS, évaluée selon une revue clinico-radiologique (Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] en utilisant les critères RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors], version 1.1) et la survie globale (Overall Survival OS). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse objective (Objective Response Rate ORR) et la durée de réponse. Le tableau 3 résume les critères clés d'efficacité chez les patients naïfs de traitement par ipilimumab lors de l'analyse finale effectuée après un suivi minimum de 21 mois. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS, basées sur l'analyse finale, sont représentées en Figures 1 et 2.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-006

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines n = 277	Pembrolizumab 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines n = 279	Ipilimumab 3 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines n = 278
OS			
Nombre de patients avec évènement (%)	119 (43 %)	122 (44 %)	142 (51 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,68 (0,53 – 0,86)	0,68 (0,53 – 0,87)	---
Valeur de p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Médiane en mois (IC 95%)	Non atteinte (24 – ND)	Non atteinte (22 – ND)	16 (14 – 22)
PFS			
Nombre de patients avec évènement (%)	183 (66 %)	181 (65 %)	202 (73 %)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,61 (0,50 – 0,75)	0,61 (0,50 – 0,75)	---
Valeur de p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Médiane en mois (IC 95%)	4,1 (2,9 – 7,2)	5,6 (3,4 – 8,2)	2,8 (2,8 – 2,9)
Meilleure réponse objective			
ORR % (IC 95 %)	36 % (30 – 42)	37 % (31 – 43)	13 % (10 – 18)
Réponse complète	13 %	12 %	5 %
Réponse partielle	23 %	25 %	8 %
Durée de réponse[‡]			
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (2,0 – 22,8+)	Non atteinte (1,8 – 22,8+)	Non atteinte (1,1+ – 23,8+)
% en cours à 18 mois	68 % [§]	71 % [§]	70 % [§]

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à ipilimumab) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

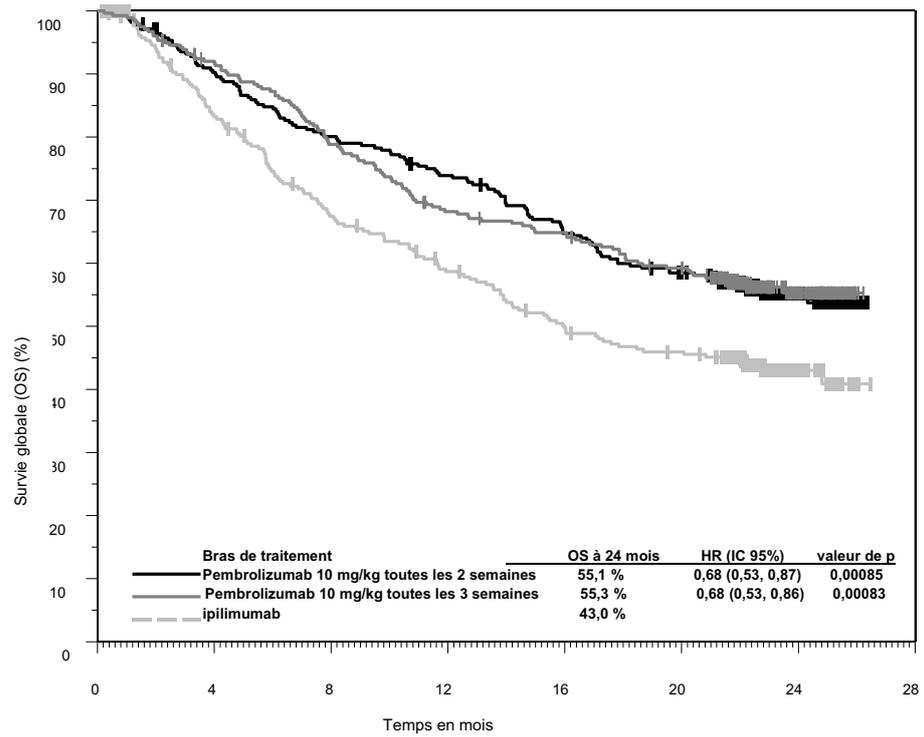
† Sur la base du test de log rank stratifié

‡ Sur la base des patients ayant une meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

§ Sur la base de l'estimation de Kaplan Meier

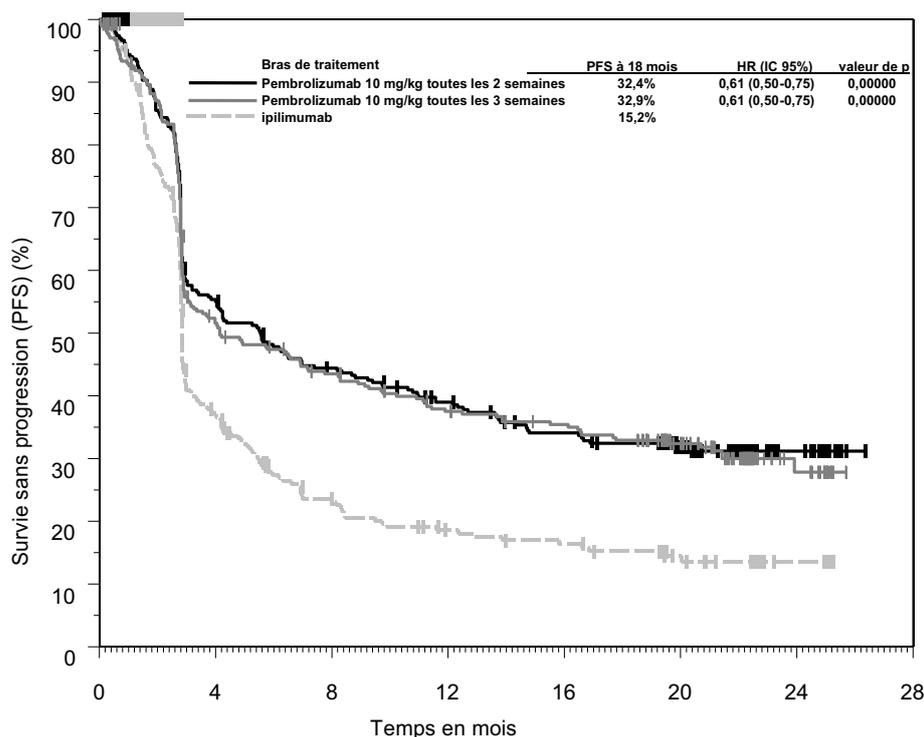
ND = Non disponible

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-006 (population en intention de traiter)



Nombre à risque	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines :	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines :	277	251	215	184	174	156	43	0
Ipilimumab :	278	213	170	145	122	110	28	0

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-006 (population en intention de traiter)



Nombre à risque	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines :	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines :	277	136	111	91	84	60	13	0
Ipilimumab :	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002 : Etude contrôlée chez des patients atteints d'un mélanome précédemment traités par ipilimumab

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été étudiées dans KEYNOTE-002, une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée dans le traitement du mélanome avancé chez des patients précédemment traités par ipilimumab et, en cas de mutation BRAF V600, par un inhibiteur de BRAF ou de MEK. Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir pembrolizumab à une dose de 2 (n = 180) ou 10 mg/kg de poids corporel (n = 181) toutes les 3 semaines ou une chimiothérapie (n = 179, incluant dacarbazine, témozolomide, carboplatine, paclitaxel, ou carboplatine + paclitaxel). L'étude excluait les patients atteints d'une maladie auto-immune ou ceux recevant un immunosuppresseur ; d'autres critères d'exclusion étaient : antécédent d'effet indésirable à médiation immunitaire sévère ou engageant le pronostic vital sous ipilimumab, défini comme toute toxicité de Grade 4 ou une toxicité de Grade 3 nécessitant un traitement par corticostéroïde (> 10 mg/jour de prednisone ou une dose équivalente) pendant plus de 12 semaines ; un effet indésirable en cours de Grade ≥ 2 d'un traitement préalable par ipilimumab ; une hypersensibilité sévère antérieure avec d'autres anticorps monoclonaux ; un antécédent de pneumopathie inflammatoire ou de pneumopathie interstitielle ; une infection par le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ; un statut de performance ECOG ≥ 2.

Les patients étaient traités par pembrolizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients cliniquement stables avec une preuve initiale de progression de la maladie pouvaient rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à 12 semaines, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la Semaine 48 et ensuite toutes les 12 semaines. Les patients recevant la chimiothérapie et ayant une progression de leur maladie vérifiée de façon indépendante après la première évaluation programmée de la maladie pouvaient bénéficier d'un cross-over et recevoir 2 mg/kg de poids corporel ou 10 mg/kg de poids corporel de pembrolizumab toutes les 3 semaines, en double aveugle.

Sur les 540 patients, 61 % étaient des hommes, 43 % avaient ≥ 65 ans (l'âge médian était de 62 ans [de 15 à 89 ans]) et 98 % étaient de type caucasien. Quarante-deux pourcent présentaient un stade M1c, 73 % avaient précédemment reçu au moins 2 lignes de traitement systémique du mélanome avancé et 32 % en avaient reçu 3 ou plus. Quarante-cinq pourcent avaient un statut de performance ECOG de 1, 40 % avaient des LDH élevés et 23 % avaient une tumeur mutée BRAF.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS, évaluée selon une revue clinico-radiologique (IRO) en utilisant les critères RECIST version 1.1, et l'OS. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la durée de la réponse. Le tableau 4 résume les critères clés d'efficacité lors de l'analyse finale chez les patients précédemment traités par ipilimumab, et la courbe de Kaplan-Meier de PFS est représentée en Figure 3. Les deux bras pembrolizumab étaient supérieurs à la chimiothérapie en termes de PFS, et il n'y avait pas de différence entre les doses de pembrolizumab. Lors de l'analyse finale de l'OS, non ajustée pour les effets confondants potentiels du cross-over, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre pembrolizumab et la chimiothérapie. Parmi les patients randomisés dans le bras chimiothérapie, 55 % ont bénéficié d'un cross-over et ont donc reçu un traitement par pembrolizumab.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-002

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines n = 180	Pembrolizumab 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines n = 181	Chimiothérapie n = 179
PFS			
Nombre de patients avec évènement (%)	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,58 (0,46 – 0,73)	0,47 (0,37 – 0,60)	---
Valeur de p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Médiane en mois (IC 95 %)	2,9 (2,8 – 3,8)	3,0 (2,8 – 5,2)	2,8 (2,6 – 2,8)
OS			
Nombre de patients avec évènement (%)	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,86 (0,67 – 1,10)	0,74 (0,57 – 0,96)	---
Valeur de p [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Médiane en mois (IC 95 %)	13,4 (11,0 – 16,4)	14,7 (11,3 – 19,5)	11,0 (8,9 – 13,8)
Meilleure réponse objective			
ORR % (IC 95 %)	22 % (16 – 29)	28 % (21 – 35)	5 % (2 – 9)
Réponse complète	3 %	7 %	0 %
Réponse partielle	19 %	20 %	5 %
Durée de réponse[§]			
Médiane en mois (intervalle)	22,8 (1,4+ – 25,3+)	Non atteinte (1,1+ – 28,3+)	6,8 (2,8 – 11,3)
% en cours à 12 mois	73 % [¶]	79 % [¶]	0 % [¶]

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

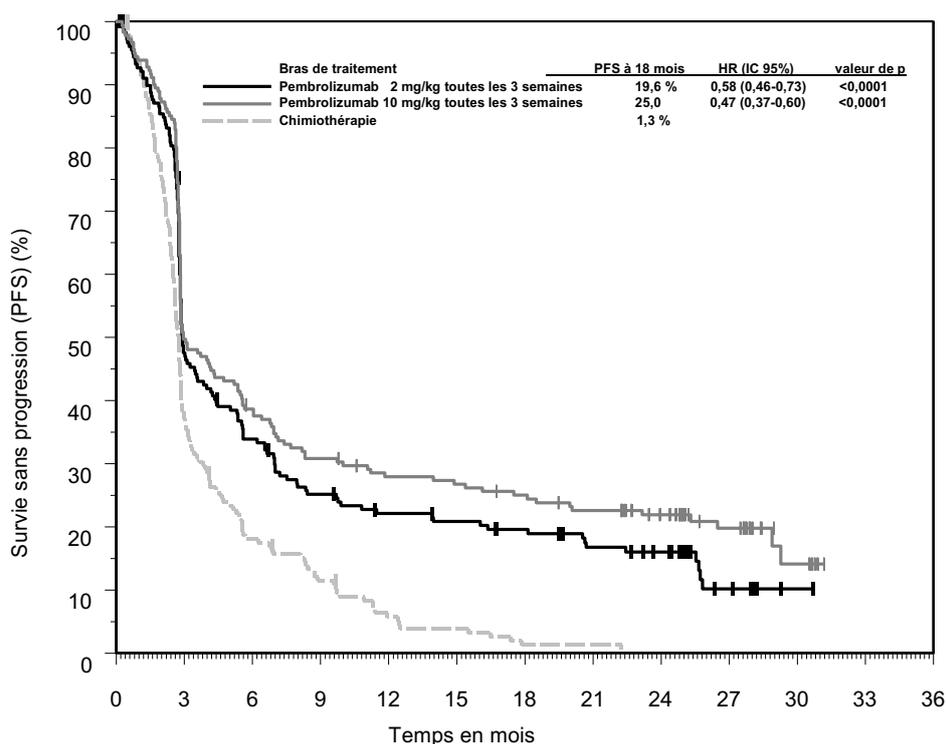
† Sur la base du test de log rank stratifié

‡ Non statistiquement significatif après ajustement pour multiplicité

§ Sur la base des patients ayant une meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmée, issue de l'analyse finale

¶ Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement de l'étude KEYNOTE-002 (population en intention de traiter)



Nombre à risque

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines :	180	59	36	29	19	1	0						
Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines :	181	69	48	42	30	5	0						
Chimiothérapie :	179	31	9	2	1	0							

KEYNOTE-001 : Etude ouverte chez les patients atteints d'un mélanome, naïfs de traitement et précédemment traités par ipilimumab

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab chez les patients atteints de mélanome avancé ont été étudiées dans une étude ouverte non contrôlée, KEYNOTE-001. L'efficacité a été évaluée pour 276 patients de deux cohortes définies, l'une ayant inclus des patients précédemment traités par ipilimumab (et par un inhibiteur de BRAF ou de MEK en cas de mutation BRAF V600) et l'autre ayant inclus des patients naïfs de traitement par ipilimumab. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines. Les patients ont été traités par pembrolizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients cliniquement stables avec une preuve initiale de progression de la maladie pouvaient rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Les critères d'exclusion étaient similaires à ceux de KEYNOTE-002.

Sur les 89 patients ayant reçu 2 mg/kg de poids corporel de pembrolizumab qui étaient précédemment traités par ipilimumab, 53 % étaient des hommes, 33 % étaient âgés de ≥ 65 ans et l'âge médian était de 59 ans (de 18 à 88 ans). Tous les patients étaient de type caucasien, sauf deux. Quarante-quatre pourcent présentaient un stade M1c et 8 % des patients avaient des antécédents de métastases cérébrales. Soixante-dix pourcent avaient eu au moins 2 traitements systémiques antérieurs pour leur mélanome avancé et 35 % des patients en avaient eu 3 ou plus. Des mutations BRAF ont été rapportées pour 13 % de la population de l'étude. Tous les patients présentant des tumeurs mutées BRAF avaient été préalablement traités par un inhibiteur de BRAF.

Sur les 51 patients recevant 2 mg/kg de poids corporel de pembrolizumab qui étaient naïfs de traitement par ipilimumab, 63 % étaient des hommes, 35 % étaient âgés de ≥ 65 ans et l'âge médian était de 60 ans (de 35 à 80 ans). Tous les patients étaient de type caucasien, sauf un. Soixante-trois pourcent présentaient un stade M1c et 2 % des patients avaient des antécédents de métastases cérébrales. Quarante-cinq pourcent n'avaient

reçu aucun traitement antérieur pour le mélanome avancé. Des mutations BRAF ont été rapportées chez 20 (39 %) patients. Parmi les patients présentant des tumeurs mutées BRAF, 10 (50 %) avaient été préalablement traités par un inhibiteur de BRAF.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ORR, tel qu'évalué par une revue indépendante en utilisant RECIST 1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de contrôle de la maladie (incluant réponse complète, réponse partielle et maladie stable), la durée de la réponse, la PFS et l'OS. La réponse tumorale a été évaluée à des intervalles de 12 semaines. Le tableau 5 résume les critères clés d'évaluation de l'efficacité chez les patients déjà traités ou naïfs de traitement par ipilimumab, recevant pembrolizumab à une dose de 2 mg/kg de poids corporel, sur la base d'un suivi minimum d'une durée de 30 mois pour tous les patients.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-001

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines chez les patients déjà traités par ipilimumab n = 89	Pembrolizumab 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines chez les patients naïfs de traitement par ipilimumab n = 51
Meilleure réponse objective* selon IRO†		
Taux de réponse objective (ORR) % (IC 95 %)	26 % (17 – 36)	35 % (22 – 50)
Réponse complète	7 %	12 %
Réponse partielle	19 %	24 %
Taux de contrôle de la maladie %‡	48 %	49 %
Durée de réponse§		
Médiane en mois (intervalle)	30,5 (2,8+ – 30,6+)	27,4 (1,6+ – 31,8+)
% en cours à 24 mois¶	75 %	71 %
Survie sans progression (PFS)		
Médiane en mois (IC 95 %)	4,9 (2,8 – 8,3)	4,7 (2,8 – 13,8)
PFS à 12 mois	34 %	38 %
Survie globale (OS)		
Médiane en mois (IC 95 %)	18,9 (11 – non disponible)	28,0 (14 – non disponible)
OS à 24 mois	44 %	56 %

* Inclut les patients sans maladie mesurable par radiologie indépendante à l'initiation

† IRO = évaluation intégrée radiologique et oncologique (Independent radiology and oncologist) utilisant RECIST 1.1

‡ Sur la base de la meilleure réponse de la maladie, stable ou meilleur

§ Sur la base des patients présentant une réponse confirmée par une revue indépendante, à partir de la date où la réponse a été enregistrée pour la 1ère fois ; n = 23 pour les patients préalablement traités par ipilimumab ; n = 18 pour les patients naïfs de traitement par ipilimumab

¶ Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier

Les résultats pour les patients précédemment traités par ipilimumab (n = 84) et pour les patients naïfs de traitement par ipilimumab (n = 52) ayant reçu 10 mg/kg de poids corporel de pembrolizumab toutes les 3 semaines étaient similaires à ceux observés chez les patients qui ont reçu 2 mg/kg de poids corporel de pembrolizumab toutes les 3 semaines.

Analyse des sous-populations

Statut de mutation BRAF dans le mélanome

Une analyse en sous-groupes a été réalisée dans le cadre de l'analyse finale de l'étude KEYNOTE-002 chez les patients qui étaient BRAF de type sauvage (n = 414 ; 77 %) ou mutés BRAF avec un traitement BRAF préalable (n = 126 ; 23 %), comme résumée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité selon le statut de mutation BRAF dans l'étude KEYNOTE-002

Critère d'évaluation	BRAF de type sauvage		Mutation BRAF avec traitement BRAF préalable	
	Pembrolizumab 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines (n = 136)	Chimiothérapie (n = 137)	Pembrolizumab 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines (n = 44)	Chimiothérapie (n = 42)
Hazard ratio* de la PFS (IC 95 %)	0,50 (0,39 – 0,66)	---	0,79 (0,50 – 1,25)	---
Hazard ratio* de l'OS (IC 95 %)	0,78 (0,58 – 1,04)	---	1,07 (0,64 – 1,78)	---
ORR %	26 %	6 %	9 %	0 %

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

Une analyse en sous-groupes a été réalisée dans le cadre de l'analyse finale de l'étude KEYNOTE-006 chez les patients qui étaient BRAF de type sauvage (n = 525 ; 63 %), mutés BRAF sans traitement BRAF préalable (n = 163 ; 20 %) et mutés BRAF avec traitement BRAF préalable (n = 139 ; 17 %), comme résumée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité selon le statut de mutation BRAF dans l'étude KEYNOTE-006

Critère d'évaluation	BRAF de type sauvage		Mutation BRAF sans traitement BRAF préalable		Mutation BRAF avec traitement BRAF préalable	
	Pembrolizumab 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines (poolé)	Ipilimumab (n = 170)	Pembrolizumab 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines (poolé)	Ipilimumab (n = 55)	Pembrolizumab 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines (poolé)	Ipilimumab (n = 52)
Hazard ratio* de la PFS (IC 95 %)	0,61 (0,49 – 0,76)	---	0,52 (0,35 – 0,78)	---	0,76 (0,51 – 1,14)	---
Hazard ratio* de l'OS (IC 95 %)	0,68 (0,52 – 0,88)	---	0,70 (0,40 – 1,22)	---	0,66 (0,41 – 1,04)	---
ORR %	38 %	14 %	41 %	15 %	24 %	10 %

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à ipilimumab) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

Statut PD-L1 dans le mélanome

Une analyse en sous-groupes a été réalisée dans le cadre de l'analyse finale de l'étude KEYNOTE-002 chez les patients PD-L1 positifs (expression de PD-L1 sur ≥ 1 % des cellules tumorales et des cellules immunitaires associées à la tumeur par rapport à toutes les cellules tumorales viables – MEL score) vs PD-L1 négatifs. L'expression PD-L1 était testée rétrospectivement par un test d'immunohistochimie (IHC) avec l'anticorps anti-PDL1 22C3. Parmi les patients qui étaient évaluables pour l'expression PD-L1 (79 %), 69 % (n = 294) étaient PD-L1 positifs et 31 % (n = 134) étaient PD-L1 négatifs. Le tableau 8 résume les résultats d'efficacité selon l'expression PD-L1.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité selon l'expression de PD-L1 dans l'étude KEYNOTE-002

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines	Chimiothérapie	Pembrolizumab 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines	Chimiothérapie
	PD-L1 positif		PD-L1 négatif	
Hazard ratio* de la PFS (IC 95%)	0,55 (0,40 – 0,76)	---	0,81 (0,50 – 1,31)	---
Hazard ratio* de l'OS (IC 95%)	0,90 (0,63 – 1,28)	---	1,18 (0,70 – 1,99)	---
ORR %	25 %	4 %	10 %	8 %

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

Une analyse en sous-groupes a été réalisée dans le cadre de l'analyse finale de l'étude KEYNOTE-006 chez les patients PD-L1 positifs (n = 671 ; 80 %) vs PD-L1 négatifs (n = 150 ; 18 %). Parmi les patients qui étaient évaluable pour l'expression PD-L1 (98 %), 82 % étaient PD-L1 positifs et 18 % étaient PD-L1 négatifs. Le tableau 9 résume les résultats d'efficacité selon l'expression de PD-L1.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité selon l'expression de PD-L1 dans l'étude KEYNOTE-006

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines (poolé)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines (poolé)	Ipilimumab
	PD-L1 positif		PD-L1 négatif	
Hazard ratio* de la PFS (IC 95%)	0,53 (0,44 – 0,65)	---	0,87 (0,58 – 1,30)	---
Hazard ratio* de l'OS (IC 95%)	0,63 (0,50 – 0,80)	---	0,76 (0,48 – 1,19)	---
ORR %	40 %	14 %	24 %	13 %

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à ipilimumab) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

Mélanome oculaire

Chez 20 sujets atteints de mélanome oculaire inclus dans l'étude KEYNOTE-001, aucune réponse objective n'a été rapportée ; une maladie stable a été rapportée chez 6 patients.

KEYNOTE-716 : Etude contrôlée versus placebo pour le traitement adjuvant des patients avec un mélanome réséqué de stade IIB ou IIC

L'efficacité du pembrolizumab a été évaluée dans KEYNOTE-716, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients atteints d'un mélanome réséqué de stade IIB ou IIC. Un total de 976 patients a été randomisé (1:1) pour recevoir pembrolizumab 200 mg toutes les trois semaines (ou la dose pédiatrique [12 à 17 ans] de 2 mg/kg par voie intraveineuse [jusqu'à un maximum de 200 mg] toutes les trois semaines) (n = 487) ou un placebo (n = 489), sur une durée maximale d'un an ou jusqu'à récurrence de la maladie ou toxicité inacceptable. La randomisation a été stratifiée selon le stade T défini par la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8^{ème} édition. Les patients présentant une maladie auto-immune active, ou un état clinique nécessitant un traitement immunosuppresseur, ou un mélanome muqueux ou oculaire, étaient inéligibles. Les patients ayant reçu un traitement antérieur pour leur mélanome autre que la chirurgie étaient inéligibles. Les patients ont bénéficié

d'une imagerie tous les six mois à compter de la randomisation jusqu'à la 4^{ème} année, et une imagerie à 5 ans à compter de la randomisation ou jusqu'à la récurrence, selon l'évènement survenant en premier.

Parmi les 976 patients, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 61 ans (intervalle : 16 à 87 ; 39 % âgés de 65 ans ou plus ; 2 patients adolescents [un par bras de traitement]) ; 60 % d'hommes ; et statut de performance ECOG de 0 (93 %) et 1 (7 %). Soixante-quatre pour cent avaient une maladie au stade IIB et 35 % au stade IIC.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans récurrence (RFS) évaluée par l'investigateur dans la population totale, la RFS étant définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première récurrence (locale, régionale ou métastatique à distance) ou de décès, selon ce qui survenait en premier. Les critères secondaires d'évaluation étaient la survie sans métastase à distance (DMFS) et l'OS dans l'ensemble de la population. L'OS n'a pas été formellement évaluée au moment de cette analyse. L'étude a initialement démontré une amélioration statistiquement significative de la RFS (HR 0,65 ; IC 95 % : 0,46 – 0,92 ; p = 0,00658) chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en comparaison au placebo lors de son analyse intermédiaire prédéfinie. Les résultats de la RFS rapportés lors de son analyse finale prédéfinie, après un suivi médian de 20,5 mois sont résumés dans le tableau 10. Les résultats de la RFS actualisés après un suivi médian de 38,5 mois étaient cohérents avec l'analyse finale de la RFS pour les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en comparaison au placebo (HR 0,62 ; IC 95 % : 0,49 – 0,79) (voir Figure 4). L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la DMFS (HR 0,64 ; IC à 95 % : 0,47 – 0,88 ; p = 0,00292) chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en comparaison au placebo lors de son analyse intermédiaire prédéfinie avec un suivi médian de 26,9 mois. Les résultats de la DMFS rapportés lors de son analyse finale prédéfinie après une durée médiane de suivi de 38,5 mois sont résumés dans le Tableau 10 et la Figure 5.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-716

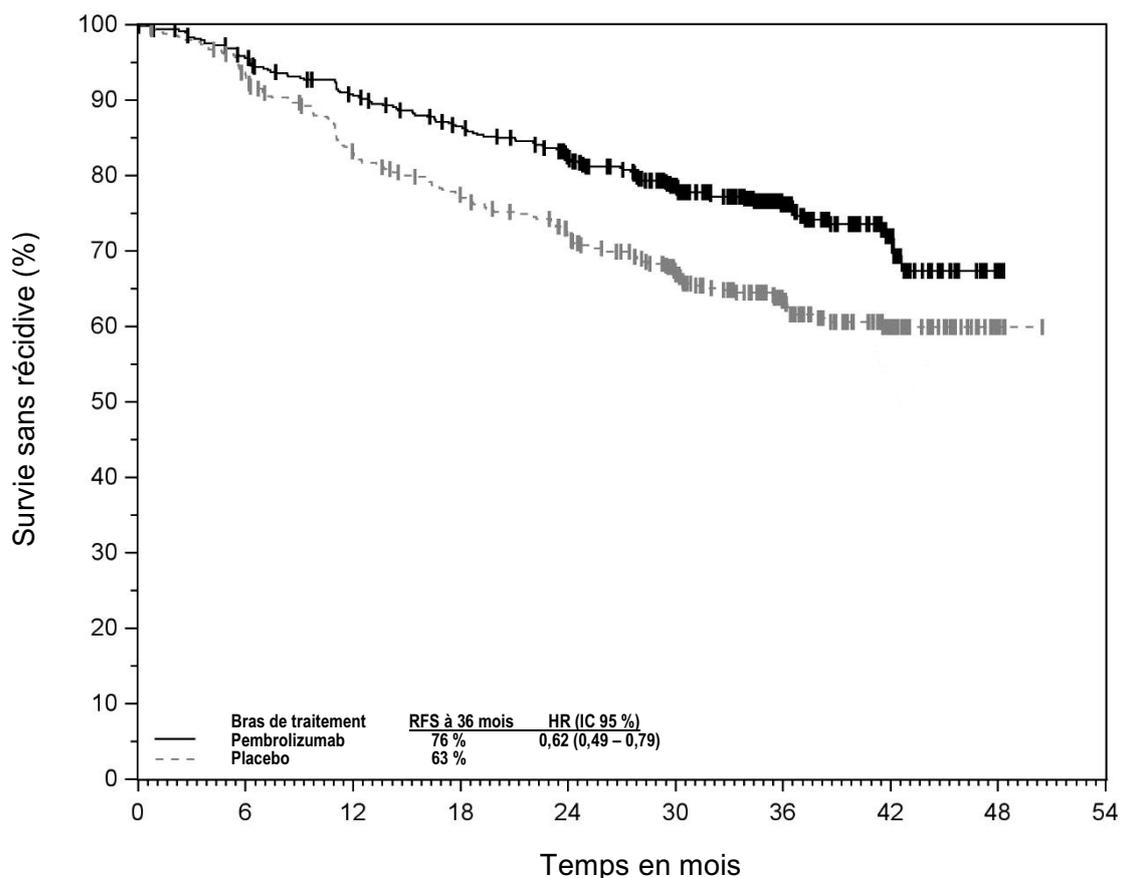
Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines n = 487	Placebo n = 489
RFS		
Nombre (%) de patients avec événement	72 (15 %)	115 (24 %)
Médiane en mois (IC 95%)	NA (NA – NA)	NA (29,9 – NA)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,61 (0,45 – 0,82)	
Valeur de p (log-rank stratifié) †	0,00046	
DMFS		
Nombre (%) de patients avec événement	74 (15,2 %)	119 (24,3 %)
Médiane en mois (IC 95%)	NA (NA – NA)	NA (NA – NA)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,59 (0,44 – 0,79)	

* Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

† Valeur de p nominale sur la base du test de log-rank stratifié selon le stade T défini par la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8^{ème} édition

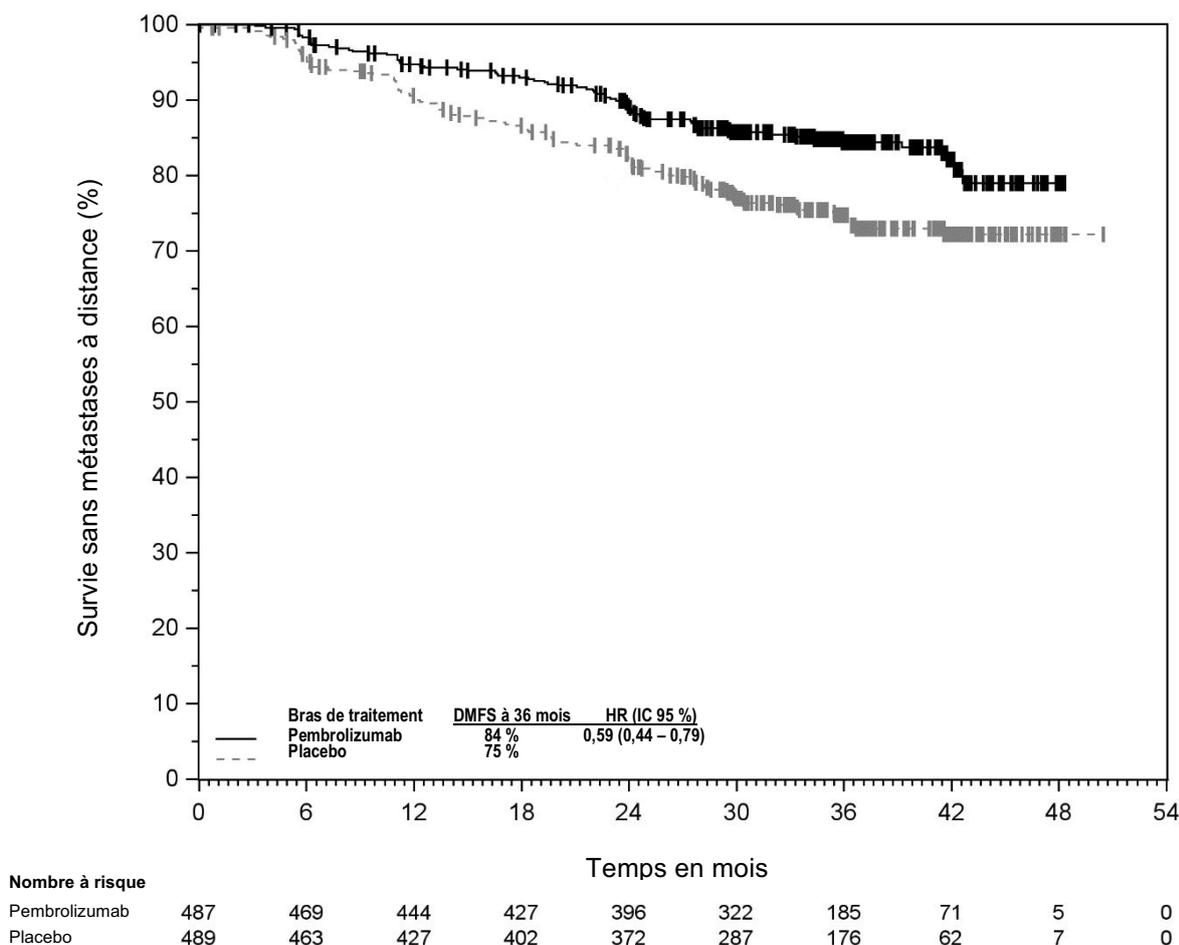
NA = non atteint

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans récurrence par bras de traitement dans KEYNOTE-716 (population en intention de traiter)



Nombre à risque	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab	487	457	426	400	371	300	173	62	4	0
Placebo	489	452	395	363	331	252	149	51	7	0

Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans métastase à distance par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-716 (population en intention de traiter)



KEYNOTE-054 : Etude contrôlée versus placebo pour le traitement adjuvant des patients avec un mélanome complètement résecqué de stade III

L'efficacité de pembrolizumab a été évaluée dans KEYNOTE-054, une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients avec un mélanome complètement résecqué de stade IIIA (métastases dans les ganglions lymphatiques > 1 mm), IIIB ou IIIC. Un total de 1 019 patients adultes ont été randomisés (1:1) pour recevoir pembrolizumab 200 mg toutes les trois semaines (n = 514) ou un placebo (n = 505) pendant au maximum un an jusqu'à récurrence de la maladie ou toxicité inacceptable. La randomisation était stratifiée, selon le stade de la maladie AJCC, édition 7 (IIIA versus IIIB versus IIIC avec 1-3 ganglions lymphatiques positifs versus IIIC avec ≥ 4 ganglions lymphatiques positifs) et la région géographique (Amérique du Nord, pays européens, Australie et autres pays tels que désignés). Les patients devaient avoir subi un curage ganglionnaire et, si indiqué, une radiothérapie dans les 13 semaines avant le début du traitement. Les patients avec une maladie auto-immune active, ou un état clinique nécessitant un traitement immunosuppresseur, ou avec un mélanome des muqueuses ou oculaire, étaient inéligibles. Les patients ayant déjà reçu un traitement pour un mélanome autre que la chirurgie ou l'interféron pour des mélanomes primitifs épais sans preuve d'atteinte des ganglions lymphatiques étaient inéligibles. Les patients ont bénéficié d'un examen par imagerie toutes les 12 semaines après la première dose de pembrolizumab pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois de la 3^{ème} à la 5^{ème} année et, ensuite, annuellement.

Parmi les 1 019 patients, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 54 ans (25 % âgés de 65 ans ou plus) ; 62 % d'hommes ; et statut de performance ECOG de 0 (94 %) et 1 (6 %). Seize pourcents avaient une maladie au stade IIIA, 46 % au stade IIIB, 18 % au stade IIIC (1-3 ganglions lymphatiques positifs) et 20 % au stade IIIC (≥ 4 ganglions lymphatiques positifs) ; 50 % étaient positifs à la mutation

BRAF V600 et 44 % présentaient un gène BRAF de type sauvage. L'expression PD-L1 était testée rétrospectivement par un test d'IHC avec l'anticorps anti-PDL1 22C3 ; 84 % des patients avaient un mélanome PD-L1 positif (expression de PD-L1 dans ≥ 1 % des cellules tumorales et des cellules immunitaires associées à la tumeur par rapport à toutes les cellules tumorales viables). Le même score a été utilisé pour le mélanome métastatique (MEL score).

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la RFS évaluée par l'investigateur dans la population totale et dans la population avec des tumeurs PD-L1 positives, la RFS étant définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première récurrence (locale, régionale ou métastatique à distance) ou de décès, selon ce qui survenait en premier. Les critères secondaires d'évaluation étaient la DMFS et l'OS dans l'ensemble de la population et dans la population avec des tumeurs PD-L1 positives. L'OS n'a pas été formellement évaluée au moment de ces analyses. L'étude a initialement démontré une amélioration statistiquement significative de la RFS (HR 0,57 ; IC 95% : 0,43 – 0,74 ; $p < 0,0001$) chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en comparaison au placebo lors de son analyse intermédiaire prédéfinie. Les résultats d'efficacité actualisés avec un suivi médian de 45,5 mois sont résumés dans le tableau 11 et les figures 6 et 7.

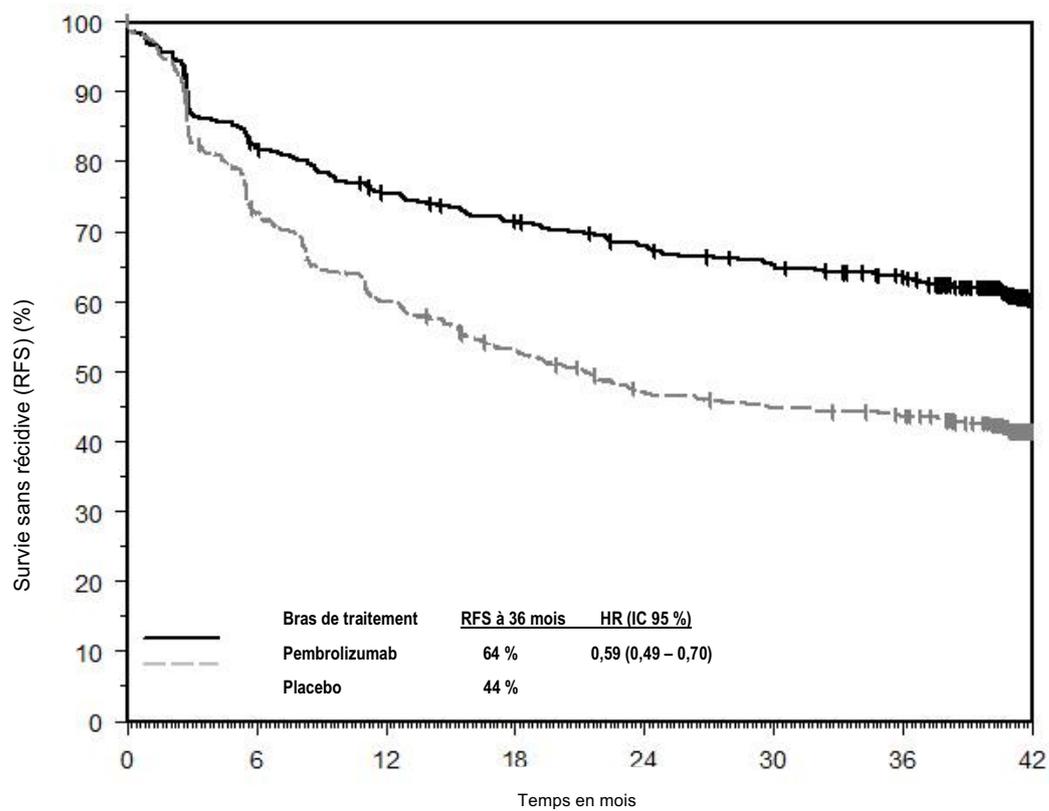
Tableau 11 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-054

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines n = 514	Placebo n = 505
RFS		
Nombre (%) de patients avec événement	203 (40 %)	288 (57 %)
Médiane en mois (IC 95%)	NA	21,4 (16,3 – 27,0)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,59 (0,49 – 0,70)	
DMFS		
Nombre (%) de patients avec événement	173 (34 %)	245 (49 %)
Médiane en mois (IC 95%)	NA	40,0 (27,7 - NA)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,60 (0,49 – 0,73)	
Valeur de p (log-rank stratifié)	< 0,0001	

* Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

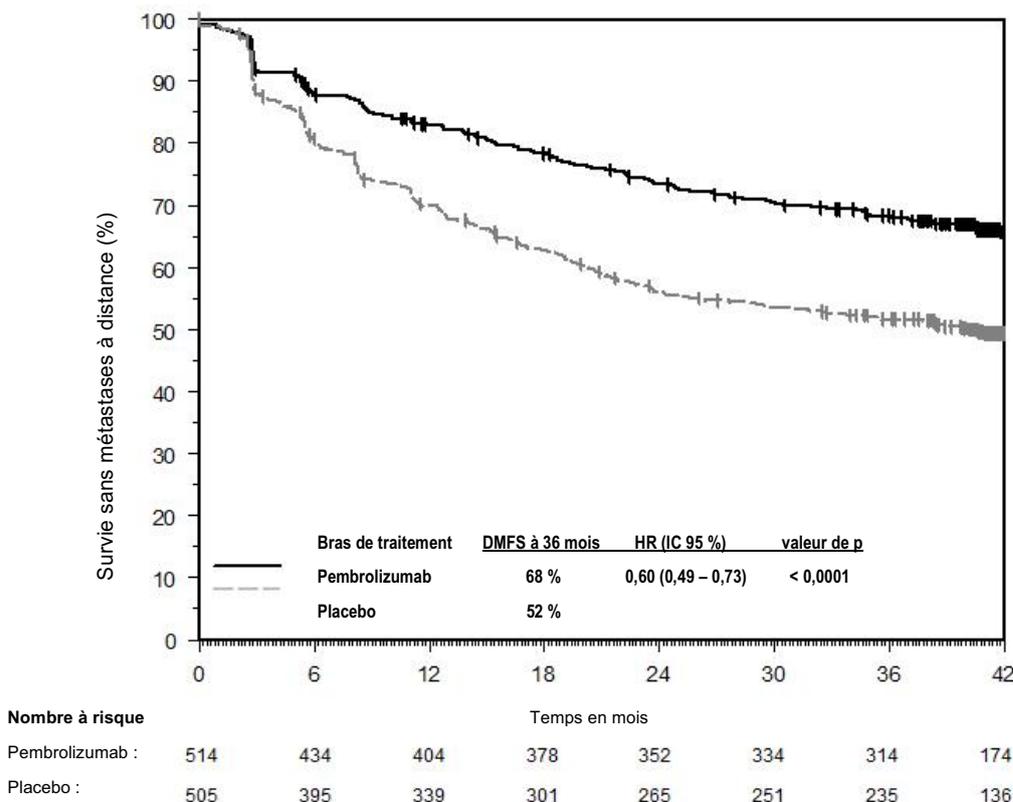
NA = non atteint

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans récurrence par bras de traitement dans KEYNOTE-054 (population en intention de traiter)



Nombre à risque	Temps en mois							
	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab :	514	412	375	353	333	316	300	163
Placebo :	505	359	297	258	225	213	205	115

Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans métastase à distance par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-054 (population en intention de traiter)



Les bénéfices de la RFS et de la DMFS ont été systématiquement démontrés dans les sous-groupes, y compris selon l'expression de la tumeur PD-L1, le statut mutationnel BRAF et le stade de la maladie (en utilisant l'AJCC édition 7). Ces résultats étaient cohérents lorsqu'ils ont été reclassifiés dans une analyse post hoc selon la classification actuelle de l'AJCC édition 8.

Cancer bronchique non à petites cellules

KEYNOTE-671 : Etude contrôlée pour le traitement néoadjuvant et adjuvant des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable

L'efficacité de pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, administré en traitement néoadjuvant et poursuivi en monothérapie en traitement adjuvant a été étudiée dans KEYNOTE-671, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. Les principaux critères d'éligibilité étaient des patients atteints d'un CBNPC à haut risque de récurrence (Stade II, IIIA ou IIIB (N2) selon l'AJCC 8^{ème} édition), non préalablement traité et résécable, quelle que soit l'expression tumorale de PD-L1 selon le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. La recherche d'anomalies génomiques tumorales ou des facteurs oncogènes n'était pas obligatoire pour l'inclusion.

Les critères de sélection suivants définissent les patients à haut risque de récurrence qui sont inclus dans l'indication thérapeutique et reflètent la population de patients atteints d'une maladie de stade II à IIIB (N2) selon la 8^{ème} édition du système de classification : taille de la tumeur > 4 cm ; ou tumeurs de toute taille accompagnées d'un statut N1 ou N2 ; ou tumeurs envahissant les structures thoraciques (envahissant directement la plèvre pariétale, la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène) ; ou tumeurs affectant la bronche souche avec une tumeur > 4 cm ; ou tumeurs > 4 cm provoquant une atélectasie obstructive s'étendant jusqu'au hile ; ou tumeurs avec des nodules séparés dans le même lobe ou dans un lobe ipsilatéral différent du cancer primitif du poumon.

Si indiqué, les patients recevaient une radiothérapie adjuvante avant le traitement adjuvant par pembrolizumab ou placebo. Les patients atteints d'une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents le traitement ou dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles. La randomisation a été stratifiée selon le stade (II versus III), l'expression tumorale de PD-L1 (TPS \geq 50 % ou $<$ 50 %), l'histologie (épidermoïde versus non-épidermoïde) et la région géographique (Asie de l'Est vs. non Asie de l'Est).

Les patients étaient randomisés (1:1) dans l'un des bras de traitement suivants :

- Bras de traitement A : pembrolizumab 200 mg en néoadjuvant le Jour 1 en association au cisplatine 75 mg/m² et au pemetrexed 500 mg/m² le Jour 1 ou à la gemcitabine 1 000 mg/m² les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à 4 cycles. Après la chirurgie, pembrolizumab 200 mg a été administré toutes les 3 semaines jusqu'à 13 cycles.
- Bras de traitement B : placebo en néoadjuvant au Jour 1 en association au cisplatine 75 mg/m² et au pemetrexed 500 mg/m² le Jour 1 ou à la gemcitabine 1 000 mg/m² les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles. Après la chirurgie, le placebo a été administré toutes les 3 semaines jusqu'à 13 cycles.

Tous les médicaments à l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse. Le traitement par pembrolizumab ou placebo était poursuivi jusqu'à la fin du traitement (17 cycles), la progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive, la récurrence de la maladie en phase adjuvante, la progression de la maladie chez ceux entrés en phase adjuvante et n'ayant pas subi de chirurgie ou ayant eu une résection incomplète, ou toxicité inacceptable. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à l'inclusion, à la Semaine 7 et à la Semaine 13 dans la phase néoadjuvante, et dans les 4 semaines précédant le début de la phase adjuvante. Après le début de la phase adjuvante, une évaluation de la réponse tumorale était réalisée toutes les 16 semaines jusqu'à la fin de la 3^{ème} année, puis tous les 6 mois ensuite.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (OS) et la survie sans événement (EFS) évaluée par l'investigateur. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse pathologique complète (pCR) et le taux de réponse pathologique majeure (mPR) telles qu'évaluées en aveugle par une revue anatomopathologique indépendante (*Blinded Independent Pathology Review*, BIPR).

Un total de 797 patients a été randomisé dans KEYNOTE-671: 397 patients dans le bras pembrolizumab et 400 dans le bras placebo. Les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 64 ans (intervalle : 26 à 83) ; 45 % âgés de 65 ans ou plus ; 71 % d'hommes ; 61 % de type Caucasiens, 31 % de type Asiatiques et 2 % de type Noirs. Soixante-trois pour cent et 37 % avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1, respectivement ; 30 % présentaient une maladie au Stade II et 70 % au Stade III ; 33 % avaient un TPS \geq 50 % et 67 % avaient un TPS $<$ 50 % ; 43 % avaient des tumeurs avec une histologie épidermoïde et 57 % avaient des tumeurs avec une histologie non épidermoïde ; 31 % provenaient de la région de l'Asie de l'Est. Quatre pour cent des patients avaient des mutations d'EGFR et chez 66 %, le statut de mutation EGFR était inconnu. Trois pour cent des patients présentaient des translocations d'ALK et chez 68 %, le statut de la translocation d'ALK était inconnu.

Quatre-vingt-un pour cent des patients dans le bras pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine ont subi une chirurgie définitive versus 76 % des patients dans le bras chimiothérapie à base de sels de platine.

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS, l'EFS, la pCR et la mPR chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine suivi par pembrolizumab en monothérapie par rapport aux patients randomisés dans le bras placebo en association à une chimiothérapie à base de sels de platine suivi par un placebo seul. Lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie (durée médiane de suivi de 21,4 mois (intervalle : 0,4 à 50,6 mois)), le HR de l'EFS était de 0,58 (IC à 95 % : 0,46-0,72 ; $p < 0,0001$) pour les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine suivi par pembrolizumab en monothérapie

par rapport aux patients randomisés dans le bras placebo en association à une chimiothérapie à base de sels de platine suivi par un placebo seul. Au moment de cette analyse, les résultats d'OS n'étaient pas matures.

Le tableau 12 résume les principales mesures d'efficacité lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie avec une durée médiane de suivi de 29,8 mois (intervalle : 0,4 à 62,0 mois). Les courbes de Kaplan-Meier de l'OS et l'EFS sont représentées en Figures 8 et 9.

Tableau 12 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-671

Critère d'évaluation	Pembrolizumab avec chimiothérapie/ Pembrolizumab n = 397	Placebo avec chimiothérapie/ Placebo n = 400
OS		
Nombre de patients avec évènement (%)	110 (28 %)	144 (36 %)
Médiane en mois* (IC 95 %)	NA (NA - NA)	52,4 (45,7 - NA)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,72 (0,56 - 0,93)	
Valeur de p‡	0,00517	
EFS		
Nombre de patients avec évènement (%)	174 (44 %)	248 (62 %)
Médiane en mois* (IC 95 %)	47,2 (32,9 - NA)	18,3 (14,8 - 22,1)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,59 (0,48 - 0,72)	

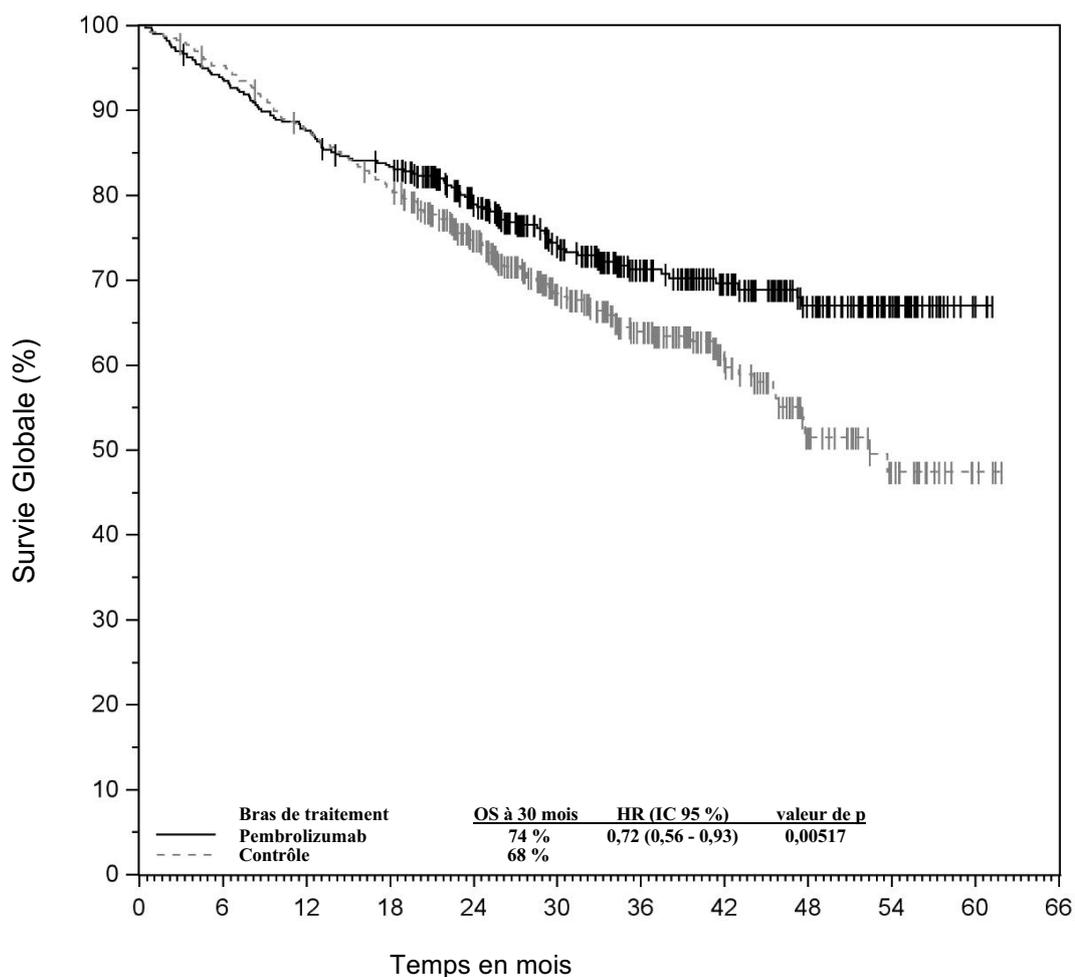
* Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

† Sur la base du modèle de régression de Cox avec traitement comme covariable stratifié par stade, expression tumorale de PD-L1, histologie et région géographique

‡ Sur la base du test de log rank stratifié

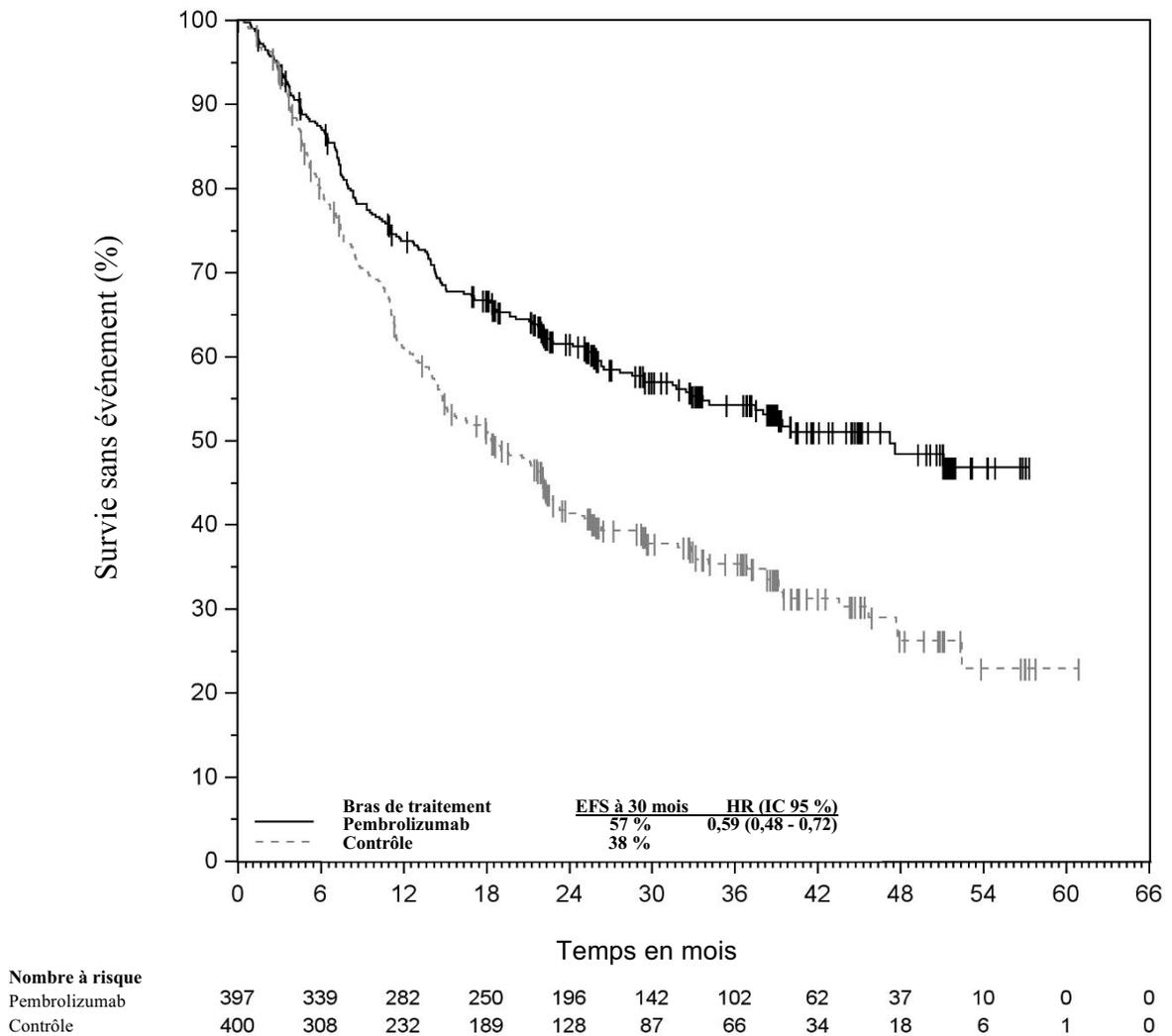
NA = Non Atteinte

Figure 8 : Courbe de Kaplan Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-671 (population en intention de traiter)



Nombre à risque	Temps en mois											
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumab	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Contrôle	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

Figure 9 : Courbe de Kaplan Meier pour la survie sans évènement par bras de traitement dans KEYNOTE-671 (population en intention de traiter)



Une analyse post hoc exploratoire en sous-groupe a été réalisée dans KEYNOTE-671 chez des patients qui avaient un PD-L1 TPS ≥ 50 % (bras pembrolizumab [n = 132 ; 33 %] vs. bras placebo [n = 134 ; 34 %]) ; TPS = 1 – 49 % (bras pembrolizumab [n = 127 ; 32 %] vs. bras placebo [n = 115 ; 29 %]) et TPS < 1 % (bras pembrolizumab [n = 138 ; 35 %] vs. bras placebo [n = 151 ; 38 %]). Le HR de l'EFS était de 0,48 (IC 95 % : 0,33 - 0,71) chez les patients avec un TPS ≥ 50 %, 0,52 (IC 95 % : 0,36 - 0,73) chez les patients avec un TPS = 1 - 49 % et 0,75 (IC 95 % : 0,56 - 1,01) chez les patients avec un TPS < 1 %. Le HR de l'OS était de 0,55 (IC 95 % : 0,33 - 0,92) chez les patients avec un TPS ≥ 50 %, 0,69 (IC 95 % : 0,44 - 1,07) chez les patients avec un TPS = 1 – 49 % et 0,91 (IC 95 % : 0,63 - 1,32) chez les patients avec un TPS < 1 %.

KEYNOTE-091 : Etude contrôlée versus placebo pour le traitement adjuvant des patients avec un CBNPC réséqué

L'efficacité de pembrolizumab a été étudiée dans KEYNOTE-091, une étude multicentrique, randomisée, en triple aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients atteints d'un CBNPC à haut risque de récurrence (stade IB [T2a ≥ 4 cm], II ou IIIA selon l'AJCC, 7^{ème} édition) après résection complète, quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1, sans radiothérapie néoadjuvante et/ou chimiothérapie néoadjuvante antérieures, ni radiothérapie adjuvante antérieure ou planifiée pour la tumeur maligne actuelle. La recherche d'anomalies génomiques tumorales/facteurs oncogènes n'étaient pas obligatoires pour l'inclusion.

Les critères de sélection suivants définissent les patients à haut risque de récurrence qui sont inclus dans l'indication thérapeutique et reflètent la population de patients atteints d'une maladie de stade IB [T2a ≥ 4 cm], II ou IIIA selon le système de classification de la 7^{ème} édition : Taille de la tumeur ≥ 4 cm ;

ou tumeurs de toute taille accompagnées d'un statut N1 ou N2 ; ou tumeurs envahissant les structures thoraciques (envahissant directement la plèvre pariétale, la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène) ; ou tumeurs affectant la bronche souche < 2 cm en aval de la carène mais sans atteinte de la carène ; ou tumeurs associées à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive de l'intégralité du poumon ; ou tumeurs avec des nodules séparés dans le même lobe ou dans un lobe ipsilatéral différent du lobe primaire.

L'étude n'a pas inclus les patients ayant un statut N2 avec des tumeurs envahissant également le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène ou avec des nodules tumoraux séparés dans un lobe ipsilatéral différent.

Les patients pouvaient avoir reçu ou non une chimiothérapie adjuvante comme recommandé par leur médecin. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédant le traitement, ou un état clinique nécessitant un traitement immunosuppresseur ou ceux qui avaient reçu plus de 4 cycles de chimiothérapie adjuvante étaient inéligibles. La randomisation était stratifiée selon le stade (IB versus II versus IIIA), la chimiothérapie adjuvante (pas de chimiothérapie adjuvante versus chimiothérapie adjuvante), le statut PD-L1 (TPS < 1 % [négatif] versus TPS 1-49 % versus TPS ≥ 50 %) et la région géographique (Europe de l'Ouest versus Europe de l'Est versus Asie versus le reste du monde). Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir 200 mg de pembrolizumab (n = 590) ou un placebo (n = 587) par voie intraveineuse toutes les 3 semaines.

Le traitement était poursuivi jusqu'à récurrence de la maladie définie par RECIST 1.1 telle que déterminée par l'investigateur, toxicité inacceptable ou environ 1 an (18 doses). Les patients ont bénéficié d'un examen par imagerie toutes les 12 semaines après la première dose de pembrolizumab pendant la première année, puis tous les 6 mois de la 2^{ème} à la 3^{ème} année et ensuite, annuellement jusqu'à la fin de la 5^{ème} année. Après la 5^{ème} année, l'examen par imagerie était réalisé selon le traitement standard local.

Sur 1 177 patients randomisés, 1 010 (86 %) ont reçu une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine après résection complète. Parmi ces 1 010 patients dans KEYNOTE-091, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 64 ans (intervalle : 35 à 84), 49 % âgés de 65 ans ou plus ; 68 % d'hommes ; et 77 % de type caucasien, 18 % de type asiatique, 86 % étaient d'actuels ou d'anciens fumeurs. Soixante et un pour cent et 39 % avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1, respectivement. Douze pour cent avaient une maladie au stade IB (T2a ≥ 4 cm), 57 % au stade II et 31 % au stade IIIA. Trente-neuf pour cent avaient une expression tumorale de PD-L1 TPS < 1 % [négatif], 33 % avaient un TPS 1-49 %, 28 % avaient un TPS ≥ 50 %. Sept pour cent avaient des mutations d'EGFR connues, trente-huit pour cent sans mutations d'EGFR et cinquante-six pour cent avaient un statut de mutation EGFR inconnu. Cinquante-deux pour cent étaient originaires d'Europe de l'Ouest, 20 % d'Europe de l'Est, 17 % d'Asie et 11 % du reste du monde.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans maladie (DFS) évalués par l'investigateur dans la population globale et dans la population dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, où la DFS était définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première récurrence (récurrence locale/régionale, métastase à distance), d'une seconde tumeur maligne ou de décès, selon ce qui survenait en premier. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la DFS évaluée par l'investigateur dans la population dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un TPS ≥ 1 % et l'OS dans la population globale et dans les populations dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et un TPS ≥ 1 %.

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la DFS dans la population globale (HR = 0,76 [IC à 95 % : 0,63-0,91 ; p = 0,0014]) lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie avec une durée médiane de suivi de 32,4 mois (intervalle : 0,6 à 68 mois) pour les patients randomisés dans le bras pembrolizumab par rapport aux patients randomisés dans le bras placebo. Le tableau 13 et la figure 10 résument les résultats d'efficacité chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante lors de l'analyse finale de la DFS réalisée après une durée médiane de suivi de 46,7 mois (intervalle : 0,6 à 84,2). Au moment de cette analyse, les résultats d'OS n'étaient pas matures avec seulement 58 % des événements d'OS prédéfinis dans la population globale. Une analyse exploratoire de l'OS a suggéré une tendance en faveur du

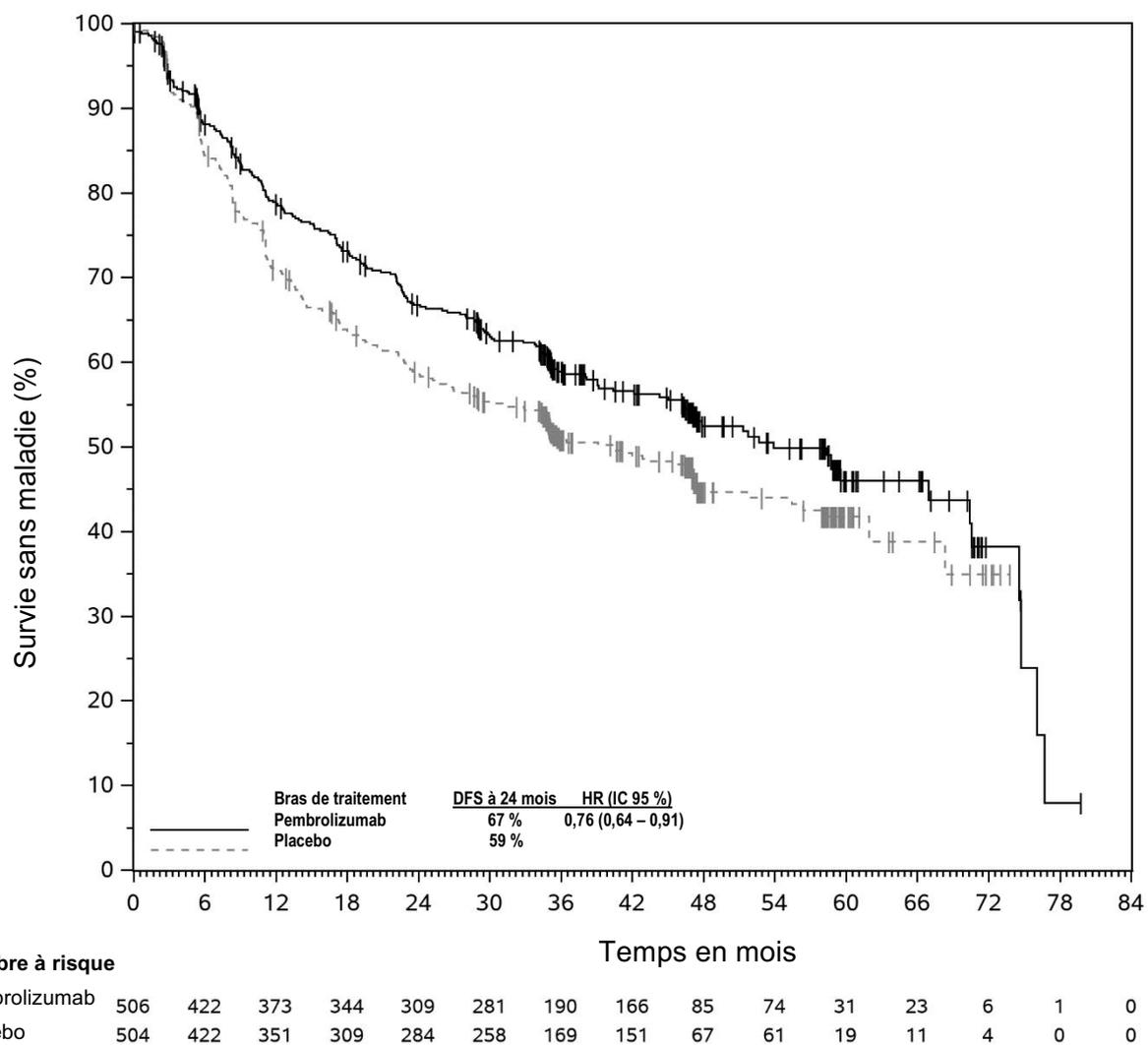
pembrolizumab par rapport au placebo avec un HR de 0,79 (IC à 95 % : 0,62-1,01) chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante.

Tableau 13 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-091 pour les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines n = 506	Placebo n = 504
DFS		
Nombre (%) de patients avec événement	225 (44 %)	262 (52 %)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,76 (0,64 - 0,91)	
Médiane en mois (IC 95%)	53,8 (46,2 - 70,4)	40,5 (32,9 - 47,4)

* Sur la base du modèle Cox de régression multivariée

Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans maladie par bras de traitement dans KEYNOTE-091 (pour les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante)



KEYNOTE-024 : Etude contrôlée chez des patients atteints d'un CBNPC naïfs de traitement

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été étudiées dans KEYNOTE-024, une étude multicentrique, en ouvert, contrôlée, dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC métastatique non préalablement traité. Les patients devaient exprimer PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % avec le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir pembrolizumab à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 154) ou une chimiothérapie à base de sels de platine au choix de l'investigateur (n = 151 incluant pemetrexed + carboplatine, pemetrexed + cisplatine, gemcitabine + cisplatine, gemcitabine + carboplatine ou paclitaxel + carboplatine. Les patients atteints d'un CBNPC non-épidermoïde pouvaient recevoir un traitement de maintenance par pemetrexed). Les patients étaient traités par pembrolizumab jusqu'à apparition d'une toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Le traitement pouvait être poursuivi au-delà de la progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Les patients sans progression de leur maladie pouvaient être traités jusqu'à 24 mois. L'étude excluait les patients avec des anomalies génomiques tumorales d'EGFR ou d'ALK ; les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents ; les patients dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur ; les patients qui avaient reçu plus de 30 Gy d'irradiation thoracique au cours des 26 semaines précédentes. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée toutes les 9 semaines. Les patients sous chimiothérapie qui présentaient une progression de leur maladie vérifiée de manière indépendante pouvaient bénéficier d'un cross-over et recevoir pembrolizumab.

Parmi les 305 patients de l'étude KEYNOTE-024, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 65 ans (54 % âgés de 65 ans ou plus) ; 61 % d'hommes ; 82 % de type caucasien et 15 % de type asiatique ; le statut de performance ECOG était de 0 et 1 chez 35 % et 65 % des patients, respectivement. Les caractéristiques de la maladie étaient : histologie épidermoïde (18 %) et non-épidermoïde (82 %) ; stade M1 (99 %) ; et métastases cérébrales (9 %).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la PFS telle qu'évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et l'ORR (tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1). Le tableau 14 résume les critères clés de l'efficacité pour l'ensemble de la population en intention de traiter (ITT). Les résultats rapportés pour la PFS et l'ORR sont issus de l'analyse intermédiaire réalisée après un suivi médian de 11 mois. Les résultats rapportés pour l'OS sont issus de l'analyse finale réalisée après un suivi médian de 25 mois.

Tableau 14 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-024

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines n = 154	Chimiothérapie n = 151
PFS		
Nombre (%) de patients avec évènement	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,50 (0,37 ; 0,68)	
Valeur de p [†]	< 0,001	
Médiane en mois (IC 95 %)	10,3 (6,7 ; ND)	6,0 (4,2 ; 6,2)
OS		
Nombre (%) de patients avec évènement	73 (47 %)	96 (64 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,63 (0,47 ; 0,86)	
Valeur de p [†]	0,002	
Médiane en mois (IC 95 %)	30,0 (18,3 ; ND)	14,2 (9,8 ; 19,0)
Taux de réponse objective		
ORR % (IC 95 %)	45 % (37 ; 53)	28 % (21 ; 36)
réponse complète	4 %	1 %
réponse partielle	41 %	27 %
Durée de réponse[‡]		
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (1,9+ ; 14,5+)	6,3 (2,1+ ; 12,6+)
% avec durée ≥ 6 mois	88 % [§]	59 % [¶]

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à une chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

† Sur la base du test de log rank stratifié

‡ Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse objective, une réponse complète ou partielle confirmée

§ Sur la base des estimations de Kaplan-Meier ; inclut 43 patients avec des réponses de 6 mois ou plus

¶ Sur la base des estimations de Kaplan-Meier ; inclut 16 patients avec des réponses de 6 mois ou plus

ND = Non disponible

Figure 11 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-024 (Population en intention de traiter)

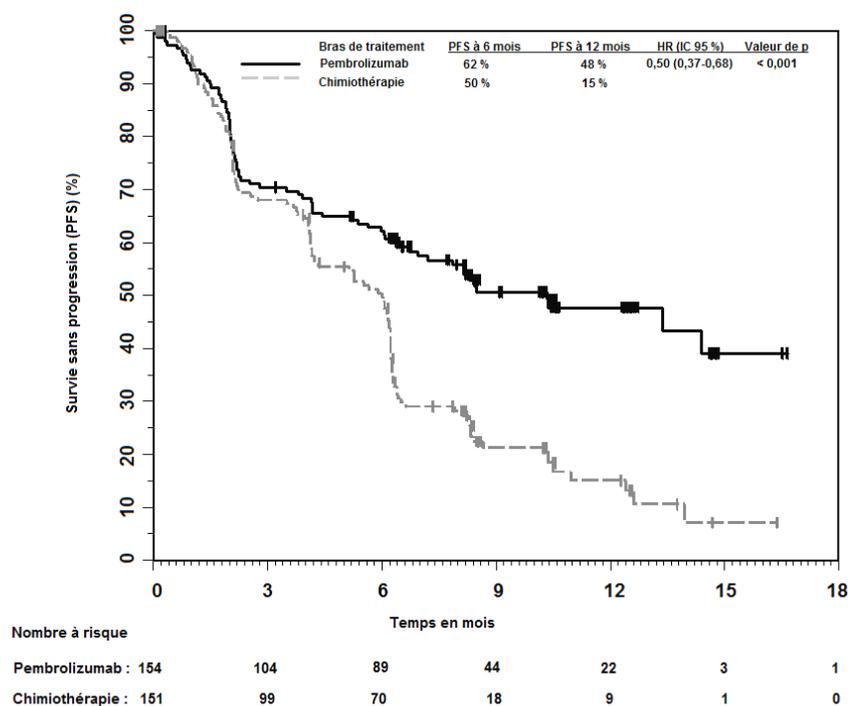
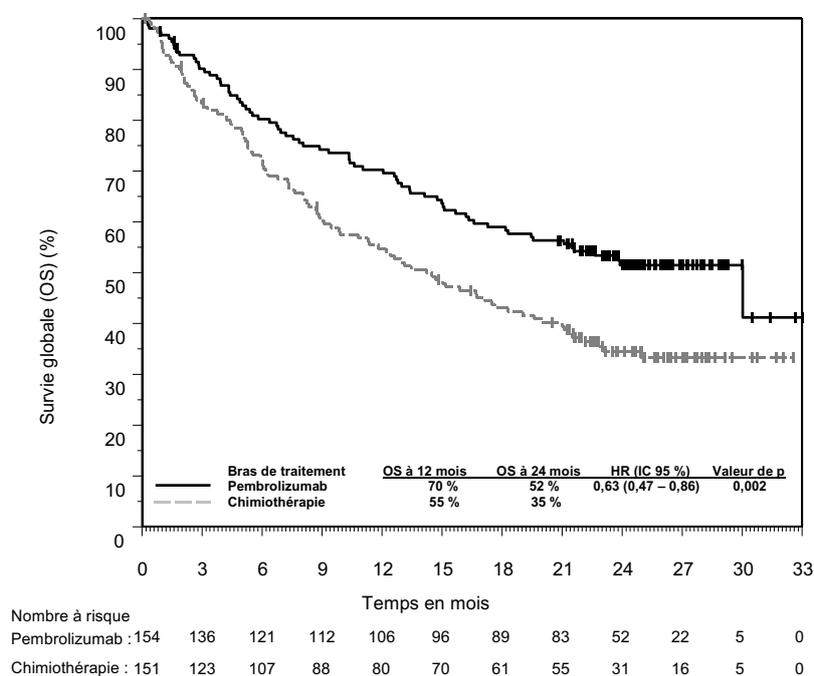


Figure 12 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-024 (Population en intention de traiter)



Dans une analyse en sous-groupes, le bénéfice de survie observé avec le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie a été moindre chez le petit nombre de patients n'ayant jamais fumé ; cependant, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données en raison du petit nombre de patients.

KEYNOTE-042 : Etude contrôlée chez des patients atteints de CBNPC naïfs de traitement

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont également été évaluées dans KEYNOTE-042, une étude multicentrique, contrôlée dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique, non préalablement traité. Le design de l'étude était similaire à celui de KEYNOTE-024, sauf que les patients devaient exprimer PD-L1 avec un TPS $\geq 1\%$ avec le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir pembrolizumab à une dose de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 637) ou une chimiothérapie à base de sels de platine au choix de l'investigateur (n = 637, incluant pemetrexed+carboplatine ou paclitaxel+carboplatine. Les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde pouvaient recevoir un traitement de maintenance par pemetrexed). Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée toutes les 9 semaines pendant les 45 premières semaines et ensuite toutes les 12 semaines.

Parmi les 1 274 patients de l'étude KEYNOTE-042, 599 (47 %) avaient des tumeurs exprimant PD-L1 avec un TPS $\geq 50\%$ avec le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Les caractéristiques à l'inclusion de ces 599 patients comprenaient : âge médian de 63 ans (45 % âgés de 65 ans ou plus) ; 69 % d'hommes ; 63 % de type caucasien et 32 % de type asiatique ; 17 % de type hispanique ou latino-américain ; et le statut de performance ECOG était de 0 et 1 chez 31 % et 69 % des patients, respectivement. Les caractéristiques de la maladie étaient : histologie épidermoïde (37 %) et non-épidermoïde (63 %) ; stade IIIA (0,8 %), stade IIIB (9 %), stade IV (90 %) ; et métastases cérébrales traitées (6 %).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'OS. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS et l'ORR (tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1). L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS pour les patients randomisés dans le groupe pembrolizumab en monothérapie dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un TPS $\geq 1\%$, par rapport à la chimiothérapie (HR 0,82 ; IC 95 % : 0,71 – 0,93 lors de l'analyse finale) et chez les patients randomisés dans le groupe pembrolizumab en monothérapie dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un TPS $\geq 50\%$, par rapport à la chimiothérapie. Le tableau 15 résume les critères clés de l'efficacité pour la population avec un TPS $\geq 50\%$ lors de l'analyse finale réalisée après un suivi médian de 15,4 mois. La courbe de Kaplan Meier de l'OS pour la population avec un TPS $\geq 50\%$ basée sur l'analyse finale est représentée dans la Figure 13.

Tableau 15 : Résultats d'efficacité (PD-L1 TPS ≥ 50%) dans l'étude KEYNOTE-042

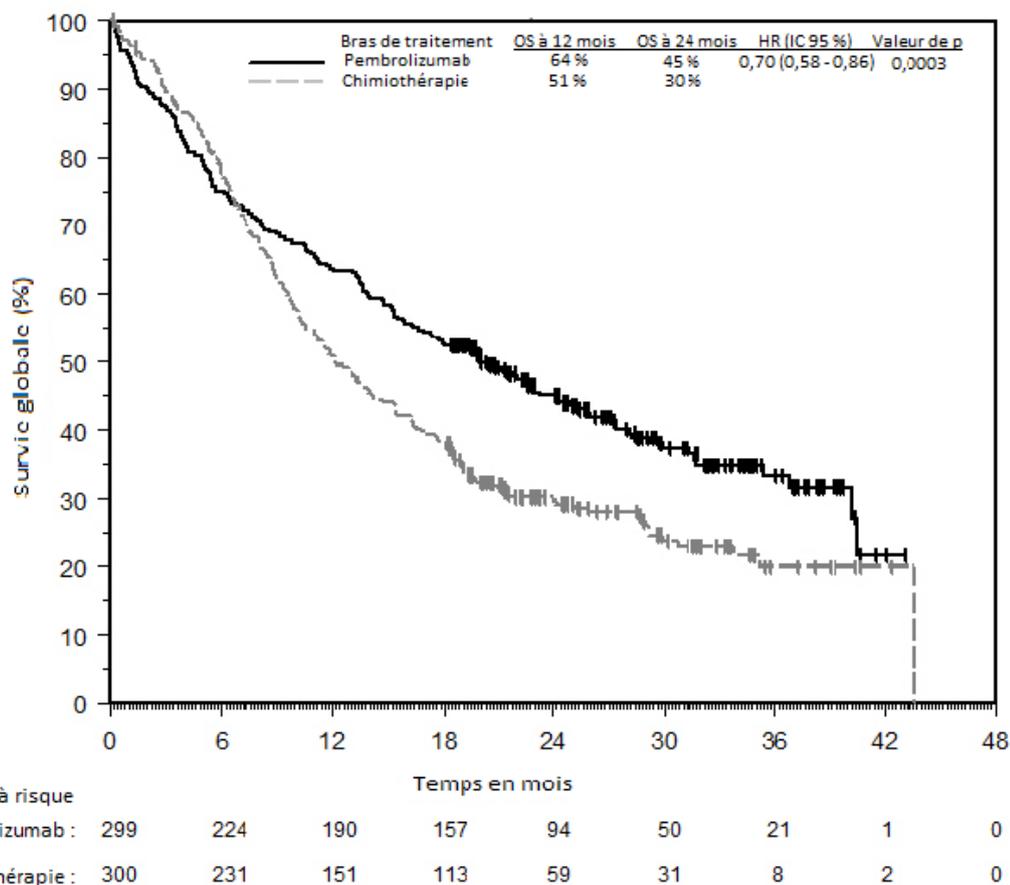
Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 toutes les 3 semaines n = 299	Chimiothérapie n = 300
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	180 (60 %)	220 (73 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,70 (0,58 – 0,86)	
Valeur de p [†]	0,0003	
Médiane en mois (IC 95 %)	20,0 (15,9 – 24,2)	12,2 (10,4 – 14,6)
PFS		
Nombre (%) de patients avec événement	238 (80 %)	250 (83 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,84 (0,70 – 1,01)	
Médiane en mois (IC 95 %)	6,5 (5,9 – 8,5)	6,4 (6,2 – 7,2)
Taux de réponse objective		
ORR % (IC 95 %)	39 % (34 – 45)	32 % (27 – 38)
Réponse complète	1 %	0,3 %
Réponse partielle	38 %	32 %
Durée de réponse[‡]		
Médiane en mois (intervalle)	22,0 (2,1+ – 36,5+)	10,8 (1,8+ – 30,4+)
% avec durée ≥ 18 mois	57 %	34 %

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

† Sur la base du test de log rank stratifié

‡ Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse objective, une réponse complète ou partielle confirmée

Figure 13 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-042 (patients avec un TPS $\geq 50\%$ pour l'expression de PD-L1 , population en intention de traiter)



Les résultats d'une analyse post hoc exploratoire en sous-groupe indiquaient une tendance vers un moindre bénéfice de survie avec le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie chez des patients n'ayant jamais fumé, à la fois dans les 4 premiers mois et pendant toute la durée de traitement. Cependant, en raison de la nature exploratoire de cette analyse en sous-groupe, aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

KEYNOTE-189 : Etude contrôlée du traitement en association chez des patients naïfs de traitement atteints d'un CBNPC non-épidermoïde

L'efficacité de pembrolizumab en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine a été étudiée dans KEYNOTE-189, une étude multicentrique, randomisée, contrôlée par traitement actif, en double-aveugle. Les principaux critères d'éligibilité étaient un CBNPC métastatique non-épidermoïde, l'absence de traitement systémique antérieur pour le CBNPC métastatique et l'absence d'anomalies génomiques tumorales d'EGFR ou d'ALK. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents, ceux dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur ou ceux qui avaient reçu plus de 30 Gy d'irradiation thoracique dans les 26 semaines précédentes étaient inéligibles. Les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir un des traitements suivants :

- Pembrolizumab 200 mg avec pemetrexed 500 mg/m² et, au choix de l'investigateur, cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine ASC 5 mg/mL/min par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis pembrolizumab 200 mg et pemetrexed 500 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 410) ;
- Placebo avec pemetrexed 500 mg/m² et, au choix de l'investigateur, cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine ASC 5 mg/mL/min par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis placebo et pemetrexed 500 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 206).

Le traitement par pembrolizumab était poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST 1.1 telle que déterminée par l'investigateur, toxicité inacceptable ou durée maximale de 24 mois.

L'administration de pembrolizumab était autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST et évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante ou au-delà de l'arrêt de pemetrexed si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Chez les patients ayant terminé les 24 mois de traitement ou ayant une réponse complète, le traitement par pembrolizumab pouvait être réinitié en cas de progression de la maladie et administré jusqu'à une année supplémentaire. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à la semaine 6 et à la semaine 12 puis toutes les 9 semaines ensuite. Les patients recevant placebo plus chimiothérapie qui présentaient une progression de leur maladie vérifiée de manière indépendante pouvaient bénéficier de pembrolizumab en monothérapie.

Parmi les 616 patients de KEYNOTE-189, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 64 ans (49 % âgés de 65 ans ou plus) ; 59 % d'hommes ; 94 % de type caucasien et 3 % de type asiatique ; 43% et 56 % avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1, respectivement ; 31 % étaient PD-L1 négatif (TPS < 1 %) ; et 18 % avaient des métastases cérébrales traitées ou non traitées à l'inclusion.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS (telles qu'évaluées en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la durée de réponse, telles qu'évaluées en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. Le tableau 16 résume les résultats principaux d'efficacité et les figures 14 et 15 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS, basées sur l'analyse finale avec un suivi médian de 18,8 mois.

Tableau 16 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-189

Critère	Pembrolizumab + Pemetrexed + Chimiothérapie à base de sels de platine n = 410	Placebo + Pemetrexed + Chimiothérapie à base de sels de platine n = 206
OS*		
Nombre (%) de patients avec événement	258 (63 %)	163 (79 %)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,56 (0,46 – 0,69)	
Valeur de p [‡]	< 0,00001	
Médiane en mois (IC 95%)	22,0 (19,5 – 24,5)	10,6 (8,7 – 13,6)
PFS		
Nombre (%) de patients avec événement	337 (82 %)	197 (96 %)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,49 (0,41 – 0,59)	
Valeur de p [‡]	< 0,00001	
Médiane en mois (IC 95%)	9,0 (8,1 – 10,4)	4,9 (4,7 – 5,5)
Taux de réponse objective		
ORR [§] % (IC 95%)	48 % (43 – 53)	20 % (15 – 26)
Réponse complète	1,2 %	0,5 %
Réponse partielle	47 %	19 %
Valeur de p [¶]	< 0,0001	
Durée de réponse		
Médiane en mois (intervalle)	12,5 (1,1+ – 34,9+)	7,1 (2,4 – 27,8+)
% avec durée ≥ 12 mois [#]	53 %	27 %

* Un total de 113 patients (57 %) ayant interrompu le traitement à l'étude dans le bras placebo plus chimiothérapie ont reçu en cross-over pembrolizumab en monothérapie, ou ont reçu un inhibiteur de point de contrôle en traitement ultérieur

† Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

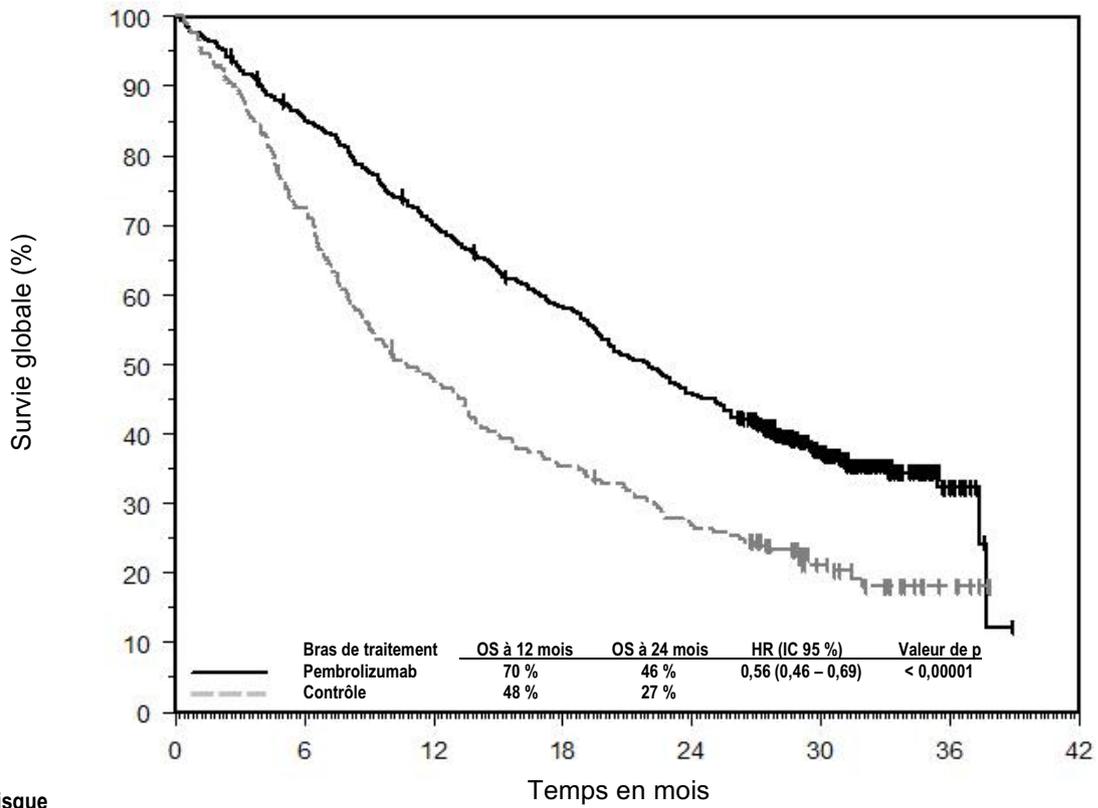
‡ Sur la base du test de Log rank stratifié

§ Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse objective, une réponse complète ou partielle confirmée

¶ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par statut PD-L1, chimiothérapie à base de sels de platine et statut tabagique

Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier

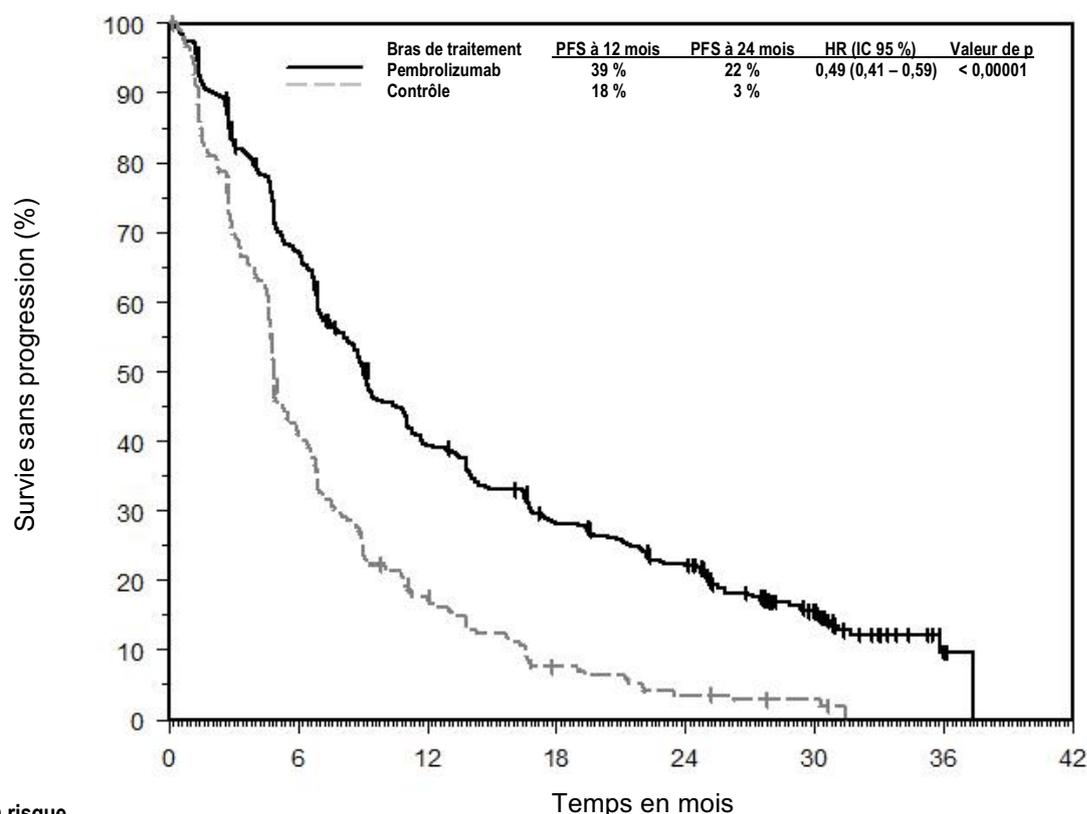
Figure 14 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-189 (population en intention de traiter)



Nombre à risque

Pembrolizumab :	410	347	283	234	184	86	12	0
Contrôle :	206	149	98	72	55	25	5	0

Figure 15 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-189 (population en intention de traiter)



Nombre à risque	Temps en mois							
	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab :	410	270	154	107	80	32	2	0
Contrôle :	206	83	33	13	6	3	0	0

Une analyse a été réalisée dans KEYNOTE-189 chez les patients qui avait un PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab en association : n = 127 (31 %) vs. chimiothérapie : n = 63 (31 %)], TPS 1-49 % [pembrolizumab en association: n = 128 (31 %) vs. chimiothérapie : n = 58 (28 %)] ou ≥ 50 % [pembrolizumab en association : n = 132 (32 %) vs. chimiothérapie : n = 70 (34 %)] (voir Tableau 17).

Tableau 17 : Résultats d'efficacité selon l'expression de PD-L1 dans KEYNOTE-189*

Critère	Pembrolizumab en association	Chimiothérapie	Pembrolizumab en association	Chimiothérapie	Pembrolizumab en association	Chimiothérapie
	TPS < 1 %		TPS 1 à 49 %		TPS ≥ 50 %	
OS Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,51 (0,36 – 0,71)		0,66 (0,46 – 0,96)		0,59 (0,40 – 0,86)	
PFS Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,67 (0,49 – 0,93)		0,53 (0,38 – 0,74)		0,35 (0,25 – 0,49)	
ORR %	33 %	14 %	50 %	21 %	62 %	26 %

* Basé sur l'analyse finale

† Hazard ratio (pembrolizumab en association comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

Lors de l'analyse finale, un total de 57 patients âgés de ≥ 75 ans atteints d'un CBNPC ont été inclus dans l'étude KEYNOTE-189 (35 dans le groupe pembrolizumab en association et 22 dans le groupe contrôle). Un HR = 1,54 [IC 95 % : 0,76 – 3,14] pour l'OS et un HR = 1,12 [IC 95 % : 0,56 – 2,22] pour la PFS pour le pembrolizumab en association vs chimiothérapie a été rapporté dans ce sous-groupe de l'étude. Les données sur l'efficacité de pembrolizumab en association à la chimiothérapie à base de sels de platine sont limitées dans cette population.

KEYNOTE-407 : Etude contrôlée du traitement en association chez des patients naïfs de traitement atteints d'un CBNPC épidermoïde

L'efficacité de pembrolizumab en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel a été étudiée dans l'étude KEYNOTE-407, une étude randomisée, en double-aveugle, multicentrique, contrôlée par placebo. Les principaux critères d'éligibilité pour cette étude étaient un CBNPC métastatique épidermoïde, quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1 et sans traitement systémique antérieur pour la maladie métastatique. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents, ceux dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur ou ceux qui avaient reçu plus de 30 Gy d'irradiation thoracique au cours des 26 semaines précédentes étaient inéligibles. La randomisation était stratifiée selon l'expression tumorale de PD-L1 (TPS < 1 % [négatif] versus TPS ≥ 1 %), le choix de l'investigateur : paclitaxel ou nab-paclitaxel, et la région géographique (Asie de l'Est vs non Asie de l'Est). Les patients étaient randomisés (1:1) dans l'un des bras de traitement suivants, en perfusion intraveineuse :

- Pembrolizumab 200 mg et carboplatine ASC 6 mg/mL/min le jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles, et paclitaxel 200 mg/m² le jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles ou nab-paclitaxel 100 mg/m² les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles, puis pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines. Le pembrolizumab était administré avant la chimiothérapie le jour 1.
- Placebo et carboplatine ASC 6 mg/mL/min le jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles, et paclitaxel 200 mg/m² le jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles ou nab-paclitaxel 100 mg/m² les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles, puis placebo toutes les 3 semaines.

Le traitement par pembrolizumab ou placebo était poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST 1.1 telle que déterminée en aveugle par une revue centralisée indépendante, toxicité inacceptable, ou durée maximale de 24 mois. L'administration de pembrolizumab était autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique.

Les patients dans le groupe placebo pouvaient bénéficier, au moment de la progression de la maladie, de pembrolizumab en monothérapie.

Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 18, toutes les 9 semaines jusqu'à la semaine 45 et toutes les 12 semaines ensuite.

Un total de 559 patients ont été randomisés. Les caractéristiques de la population de l'étude étaient : âge médian de 65 ans (29 à 88 ans) : 55 % âgés de 65 ans ou plus ; 81 % d'hommes, 77 % de type caucasien ; statut de performance ECOG de 0 (29 %) et 1 (71 %) ; et 8 % avec des métastases cérébrales traitées à l'inclusion. Trente-cinq pourcents avaient une expression tumorale de PD-L1 TPS < 1 % (négatif) ; 19 % étaient originaires d'Asie de l'Est ; et 60 % ont reçu du paclitaxel.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS (telles qu'évaluées en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la durée de réponse, telles qu'évaluées en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. Le tableau 18 résume les critères clés d'efficacité et les figures 16 et 17 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS, basées sur l'analyse finale avec un suivi médian de 14,3 mois.

Tableau 18 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-407

Critère d'évaluation	Pembrolizumab Carboplatine Paclitaxel/Nab-paclitaxel n = 278	Placebo Carboplatine Paclitaxel/Nab-paclitaxel n = 281
OS*		
Nombre (%) de patients avec événement	168 (60 %)	197 (70 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	17,1 (14,4 – 19,9)	11,6 (10,1 – 13,7)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,71 (0,58 – 0,88)	
Valeur de p [‡]	0,0006	
PFS		
Nombre (%) de patients avec événement	217 (78 %)	252 (90 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	8,0 (6,3 – 8,4)	5,1 (4,3 – 6,0)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,57 (0,47 – 0,69)	
Valeur de p [‡]	< 0,0001	
Taux de réponse objective		
ORR % (IC 95 %)	63 % (57 - 68)	38 % (33 - 44)
Réponse complète	2,2 %	3,2 %
Réponse partielle	60 %	35 %
Valeur de p [§]	< 0,0001	
Durée de réponse		
Médiane en mois (intervalle)	8,8 (1,3+ - 28,4+)	4,9 (1,3+ - 28,3+)
% avec durée ≥ 12 mois [¶]	38 %	25 %

* Un total de 138 patients (51 %) ayant interrompu le traitement à l'étude dans le bras placebo plus chimiothérapie ont reçu en cross-over pembrolizumab en monothérapie, ou ont reçu un inhibiteur de point de contrôle en traitement ultérieur

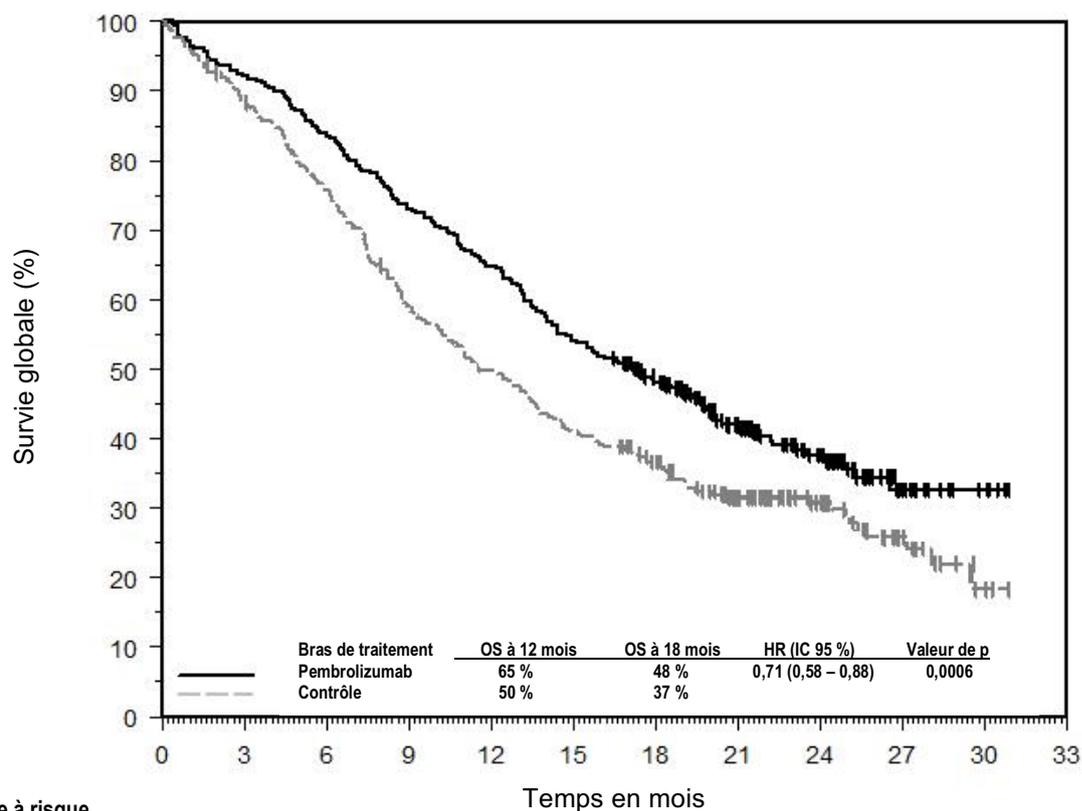
† Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

‡ Sur la base du test de log rank stratifié

§ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen

¶ Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier

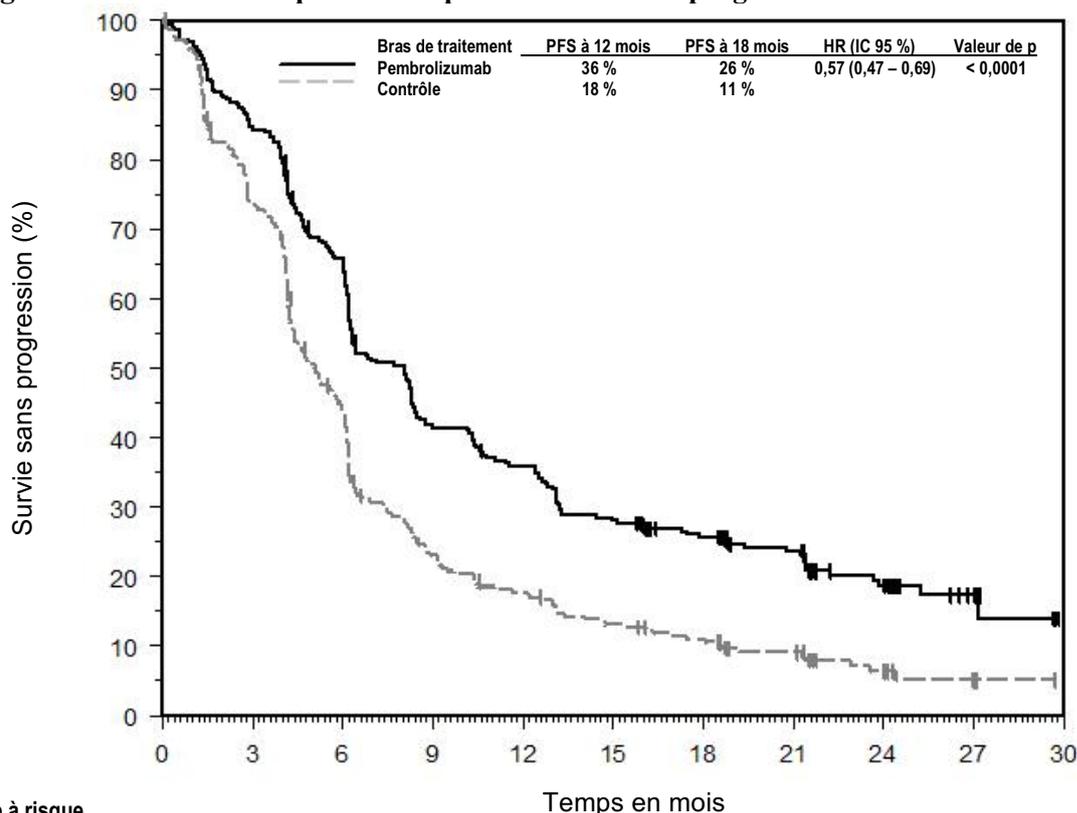
Figure 16 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans l'étude KEYNOTE-407



Nombre à risque

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab :	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Contrôle :	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Figure 17 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l'étude KEYNOTE-407



Nombre à risque	Temps en mois										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Pembrolizumab :	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0
Contrôle :	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0

Une analyse a été réalisée dans KEYNOTE-407 chez les patients qui avaient un PD-L1 TPS < 1 % [bras pembrolizumab plus chimiothérapie : n = 95 (34 %) vs. bras placebo plus chimiothérapie : n = 99 (35 %)], TPS 1 % à 49 % [bras pembrolizumab plus chimiothérapie : n = 103 (37 %) vs. bras placebo plus chimiothérapie : n = 104 (37 %)] ou TPS ≥ 50 % [bras pembrolizumab plus chimiothérapie : n = 73 (26 %) vs. bras placebo plus chimiothérapie : n = 73 (26 %)] (voir Tableau 19).

Tableau 19 : Résultats d'efficacité selon l'expression de PD-L1 dans KEYNOTE-407*

Critère d'évaluation	Pembrolizumab en association	Chimiothérapie	Pembrolizumab en association	Chimiothérapie	Pembrolizumab en association	Chimiothérapie
	TPS < 1 %		TPS 1 à 49 %		TPS ≥ 50 %	
OS Hazard ratio† (IC 95 %)	0,79 (0,56 - 1,11)		0,59 (0,42 - 0,84)		0,79 (0,52 - 1,21)	
PFS Hazard ratio† (IC 95 %)	0,67 (0,49 - 0,91)		0,52 (0,38 - 0,71)		0,43 (0,29 - 0,63)	
ORR %	67 %	41 %	55 %	42 %	64 %	30 %

* Basé sur l'analyse finale

† Hazard ratio (pembrolizumab en association compare à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

Lors de l'analyse finale, un total de 65 patients âgés de ≥ 75 ans atteints d'un CBNPC ont été inclus dans l'étude KEYNOTE-407 (34 dans le groupe pembrolizumab en association et 31 dans le groupe contrôle). Un HR = 0,81 [IC 95 % : 0,43 - 1,55] pour l'OS, un HR = 0,61 [IC 95 % : 0,34 - 1,09] pour la PFS et des ORR de 62 % et 45 % pour le pembrolizumab en association vs chimiothérapie ont été rapportés dans ce sous-groupe de l'étude. Les données sur l'efficacité de pembrolizumab en association à la chimiothérapie à base de sels de platine sont limitées dans cette population de patients.

KEYNOTE-010 : Etude contrôlée chez des patients atteints d'un CBNPC précédemment traités par chimiothérapie

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été étudiées dans KEYNOTE-010, une étude multicentrique, en ouvert, contrôlée, dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC avancé prétraités par une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients devaient exprimer PD-L1 avec un TPS $\geq 1\%$ avec le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Avant de recevoir pembrolizumab, les patients présentant une mutation activatrice d'EGFR ou une translocation d'ALK devaient aussi avoir une progression de leur maladie sous un traitement autorisé pour ces mutations. Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg (n = 344) ou 10 mg/kg de poids corporel (n = 346) toutes les 3 semaines ou docétaxel à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines (n = 343) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'étude excluait les patients atteints d'une maladie auto-immune ou ceux dont l'état clinique nécessitait un immunosuppresseur ou ceux qui avaient reçu plus de 30 Gy d'irradiation thoracique dans les 26 semaines précédentes. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée toutes les 9 semaines.

Les caractéristiques à l'inclusion pour cette population comprenaient : âge médian de 63 ans (42 % âgés de 65 ans ou plus), 61 % d'hommes, 72 % de type caucasien et 21 % de type asiatique. Le statut de performance ECOG était de 0 et 1 chez 34 % et 66 % des patients, respectivement. Les caractéristiques de la maladie étaient : histologie épidermoïde (21 %) et non-épidermoïde (70 %) ; stade IIIA (2 %) ; stade IIIB (7 %) ; stade IV (91 %) ; métastases cérébrales stables (15 %) ; incidence des mutations : EGFR (8 %) ou ALK (1 %). Le traitement antérieur comprenait un doublet à base de sels de platine (100 %) ; les patients avaient reçu une (69 %), ou au moins deux (29 %) lignes de traitement.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS telles qu'évaluées en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. Les critères secondaires d'évaluation d'efficacité étaient l'ORR et la durée de réponse. Le tableau 20 résume les critères clés d'efficacité pour la population entière (TPS $\geq 1\%$) et pour la population de patients avec TPS $\geq 50\%$ et la figure 18 montre la courbe de Kaplan-Meier pour l'OS (TPS $\geq 1\%$), basée sur une analyse finale avec un suivi médian de 42,6 mois.

Tableau 20 : Réponse à pembrolizumab à 2 ou 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines chez les patients précédemment traités atteints d'un CBNPC dans l'étude KEYNOTE-010

Critère d'évaluation	pembrolizumab 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines	pembrolizumab 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines	docétaxel 75 mg/m ² toutes les 3 semaines
TPS $\geq 1\%$			
Nombre de patients	344	346	343
OS			
Nombre (%) de patients avec évènement	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,77 (0,66 – 0,91)	0,61 (0,52 - 0,73)	---
Valeur de p [†]	0,00128	< 0,001	---
Médiane en mois (IC 95 %)	10,4 (9,5 - 11,9)	13,2 (11,2 – 16,7)	8,4 (7,6 – 9,5)
PFS[‡]			
Nombre (%) de patients avec évènement	305 (89 %)	292 (84%)	314 (92 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,88 (0,75 - 1,04)	0,75 (0,63 - 0,89)	---
Valeur de p [†]	0,065	< 0,001	---
Médiane en mois (IC 95 %)	3,9 (3,1 - 4,1)	4,0 (2,7 - 4,5)	4,1 (3,8 - 4,5)
Taux de réponse objective[‡]			
ORR % (IC 95 %)	20 % (16 – 25)	21 % (17 – 26)	9 % (6 - 13)
Réponse complète	2 %	3 %	0 %
Réponse partielle	18 %	18 %	9 %

Critère d'évaluation	pembrolizumab 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines	pembrolizumab 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines	docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines
Durée de réponse^{‡,§}			
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (2,8 - 46,2+)	37,8 (2,0+ - 49,3+)	7,1 (1,4+ - 16,8)
% en cours [¶]	42 %	43 %	6 %
TPS ≥ 50 %			
Nombre de patients	139	151	152
OS			
Nombre (%) de patients avec évènement	97 (70 %)	102 (68 %)	127 (84 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,56 (0,43 - 0,74)	0,50 (0,38 - 0,65)	---
Valeur de p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Médiane en mois (IC 95 %)	15,8 (10,8 - 22,5)	18,7 (12,1 - 25,3)	8,2 (6,4 - 9,8)
PFS[‡]			
Nombre (%) de patients avec évènement	107 (77 %)	115 (76 %)	138 (91 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,59 (0,45 - 0,77)	0,53 (0,41 - 0,70)	---
Valeur de p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Médiane en mois (IC 95 %)	5,3 (4,1 - 7,9)	5,2 (4,1 - 8,1)	4,2 (3,8 - 4,7)
Taux de réponse objective[‡]			
ORR % (IC 95 %)	32 % (24 - 40)	32 % (25 - 41)	9 % (5 - 14)
Réponse complète	4 %	4 %	0 %
Réponse partielle	27 %	28 %	9 %
Durée de réponse^{‡,§}			
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (2,8 - 44,0+)	37,5 (2,0+ - 49,3+)	8,1 (2,6+ - 16,8)
% en cours [¶]	55 %	47 %	8 %

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à docétaxel) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

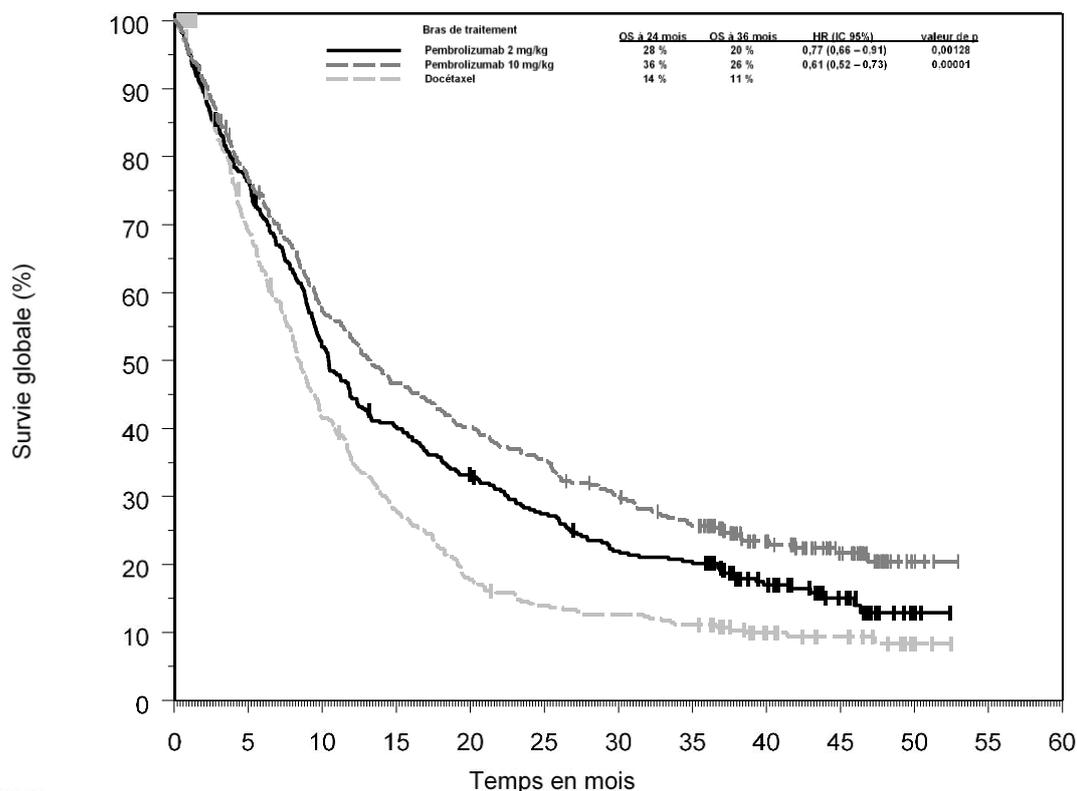
† Sur la base du test de log rank stratifié

‡ Evaluation en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1

§ Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse objective, une réponse complète ou partielle confirmée

¶ Réponse en cours inclut tous les répondeurs qui, au moment de l'analyse, étaient vivants, sans progression, n'avaient pas débuté de nouveaux traitements anticancéreux et n'avaient pas été définis comme perdus de vue pour le suivi

Figure 18 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-010 (patients avec un TPS \geq 1% pour l'expression de PD-L1, population en intention de traiter)



Nombre à risque

Pembrolizumab 2 mg/kg :	344	261	177	136	111	91	72	67	36	17	2	0	0
Pembrolizumab 10 mg/kg :	346	262	197	159	137	120	99	84	50	28	3	0	0
Docétaxel :	343	226	135	90	57	44	40	35	20	13	2	0	0

Les résultats d'efficacité ont été similaires pour les bras pembrolizumab 2 mg/kg de poids corporel et 10 mg/kg de poids corporel. Les résultats d'efficacité pour la survie globale ont été cohérents quelle que soit l'ancienneté de la biopsie tumorale (fraîche vs archivée) sur la base d'une comparaison inter-groupe.

Dans des analyses en sous-groupes, le bénéfice de survie observé avec le pembrolizumab par rapport au docétaxel a été moindre chez les patients n'ayant jamais fumé, ou chez les patients présentant des tumeurs avec mutations activatrices d'EGFR qui avaient reçu au moins une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de tyrosine-kinase ; cependant, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces données en raison du petit nombre de patients.

L'efficacité et la tolérance du pembrolizumab chez les patients dont la tumeur n'exprime pas PD-L1 n'ont pas pu être établies.

Mésothéliome pleural malin

KEYNOTE-483 : Etude contrôlée du traitement en association chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin (MPM) avancé non résecable ou métastatique, non traité

L'efficacité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine a été étudiée dans KEYNOTE-483, une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée par traitement actif. Les principaux critères d'éligibilité étaient un MPM avancé non résecable ou métastatique sans traitement systémique antérieur pour une maladie avancée/métastatique. Les patients ont été inclus quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 3 ans précédents le traitement ou dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles. La randomisation a été stratifiée par sous-type histologique

(épithélioïde vs. non épithélioïde). Les patients ont été randomisés (1:1) dans l'un des bras de traitement suivants ; tous les médicaments à l'étude ont été administrés en perfusion intraveineuse :

- Pembrolizumab 200 mg avec pemetrexed 500 mg/m² et cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine ASC 5-6 mg/mL/min le Jour 1 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à 6 cycles, suivi de pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines (n = 222). Pembrolizumab a été administré avant la chimiothérapie le Jour 1.
- Pemetrexed 500 mg/m² et cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine ASC 5-6 mg/mL/min le Jour 1 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à 6 cycles (n = 218).

Le traitement par pembrolizumab a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie telle que déterminée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 modifiés pour le mésothéliome (mRECIST), toxicité inacceptable ou une durée maximale de 24 mois. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée toutes les 6 semaines pendant 18 semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite.

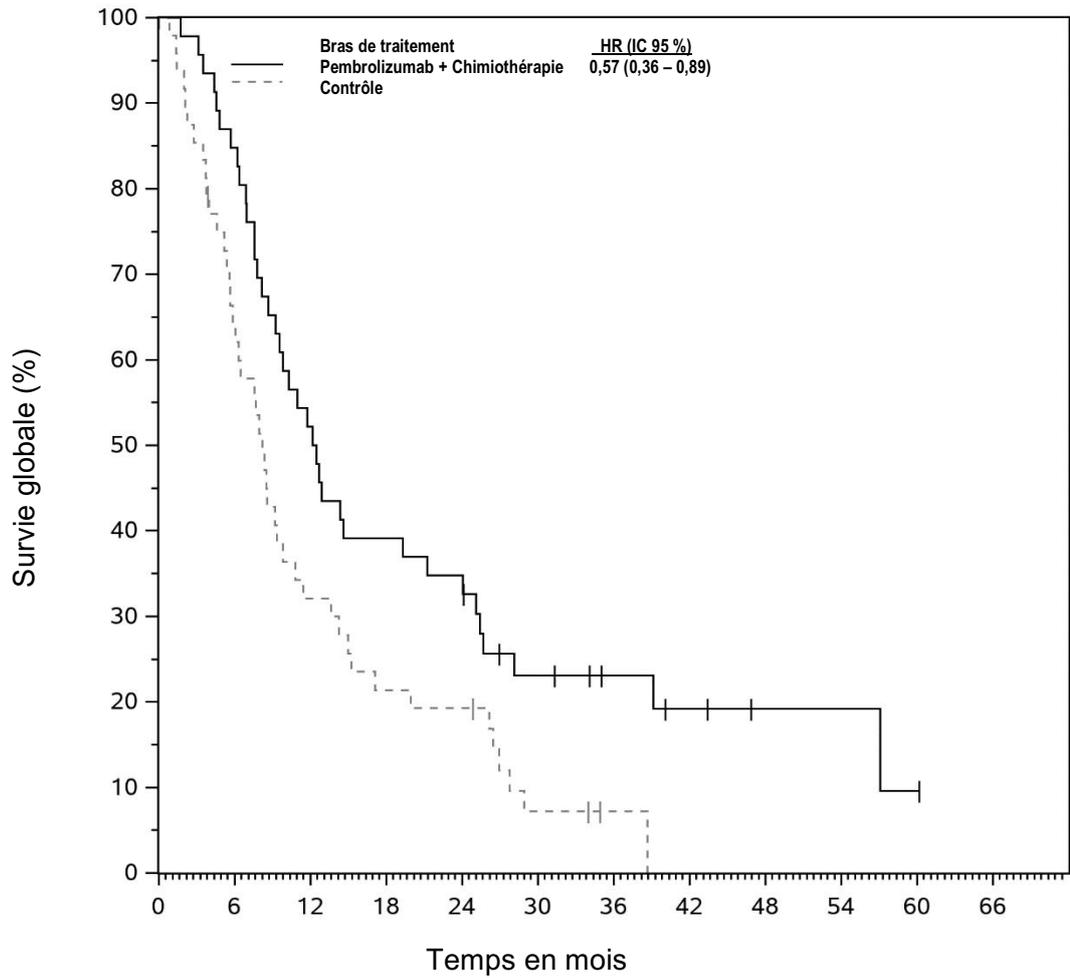
Parmi les 95 patients présentant une histologie non épithélioïde de KEYNOTE-483, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 71 ans (intervalle : 48-85 ans) avec 76 % âgés de 65 ans ou plus ; 83 % d'hommes ; 85 % de type Caucasiens, 15 % non déclarés ou inconnus ; 1 % de type Hispanique ou Latino-Américain et 44 % et 56 % avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1, respectivement.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'OS. Les critères additionnels d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS, l'ORR et la DoR, tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante (BICR) utilisant mRECIST. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS dans la population globale [0,79 (IC à 95 % 0,64 – 0,98 ; valeur de p 0,0162)] et de la PFS [0,80 (IC à 95 % 0,65 – 0,99 ; valeur de p 0,0194)] lors de l'analyse finale et de l'ORR [52 % (IC à 95 % 45 – 59)] vs. [29 % (IC à 95 % 23 – 35) valeur p < 0,00001] lors de l'analyse intermédiaire chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en association à une chimiothérapie par rapport aux patients randomisés dans le bras chimiothérapie seule. Le tableau 21 résume les critères clés d'efficacité et les Figures 19 et 20 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS basées sur l'analyse finale avec un suivi médian de 9,8 mois (intervalle : 0,9 à 60,3 mois) chez les patients présentant un mésothéliome pleural malin non épithélioïde.

Tableau 21 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-483 chez les patients présentant un mésothéliome pleural malin non épithélioïde

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie pemetrexed + sel de platine (n = 46)	Chimiothérapie pemetrexed + sel de platine (n = 49)
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	37 (80 %)	44 (90 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,57 (0,36 – 0,89)	
Médiane en mois† (IC 95 %)	12,3 (8,7 – 21,2)	8,2 (5,8 – 9,8)
PFS		
Nombre (%) de patients avec événement	36 (78 %)	38 (78 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,47 (0,29 – 0,77)	
Médiane en mois† (IC 95 %)	7,1 (4,5 – 9,8)	4,5 (4,0 – 6,4)
Taux de réponse objective		
ORR % (IC 95%)‡	41 % (27 – 57)	6 % (1 – 17)
Durée de réponse†		
Médiane en mois (intervalle)	11,1 (1,3+ – 38,9+)	4,0 (2,4+ – 5,2)
* Basé sur le modèle de régression de Cox avec la méthode d'Efron pour gérer les ex-aequo avec traitement comme covariable		
† A partir de la méthode du produit limite (Kaplan-Meier) pour les données censurées		
‡ Basé sur la méthode exacte pour les données binomiales		

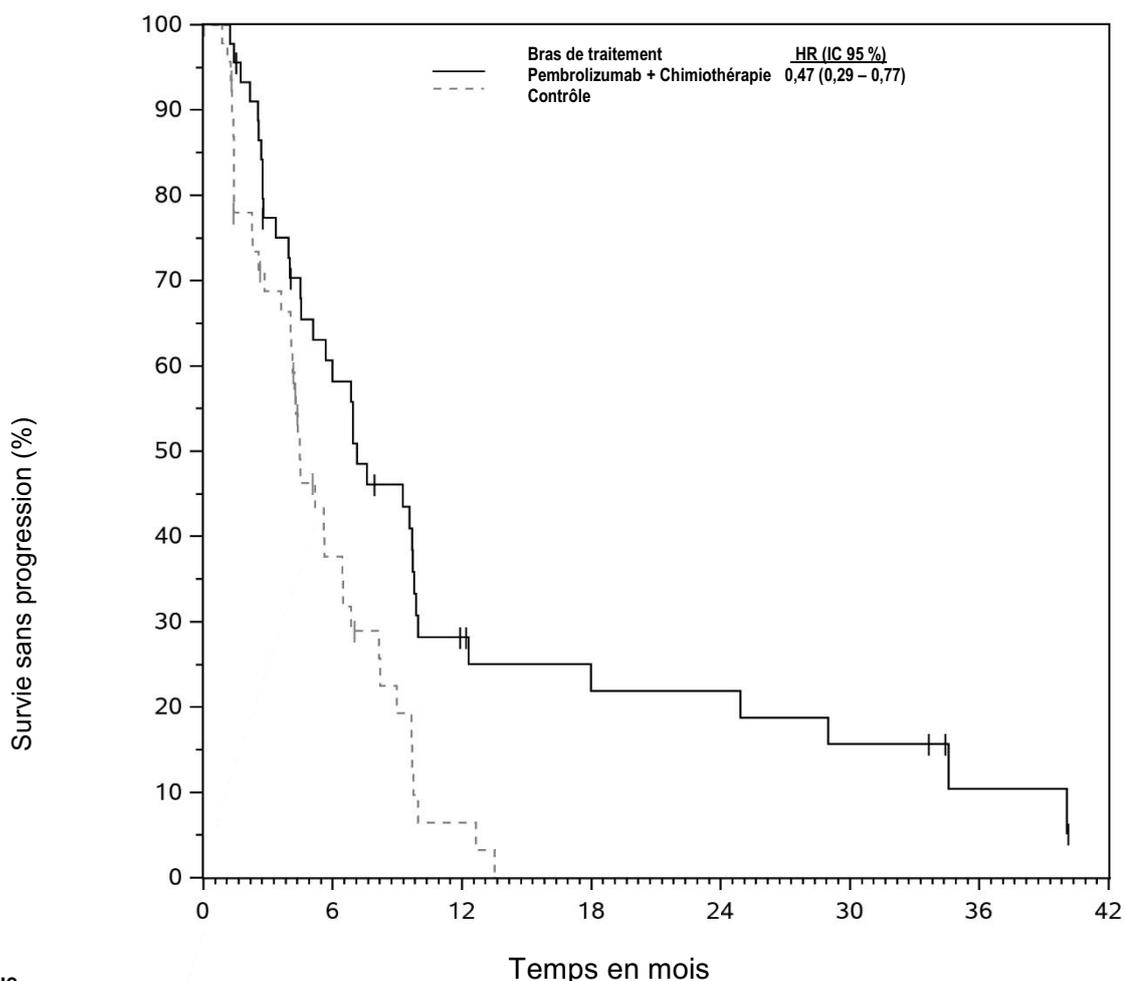
Figure 19 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale chez les patients présentant un MPM non épithélioïde dans KEYNOTE-483



Nombre à risque

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumab + Chimiothérapie	46	39	24	18	16	9	6	4	2	2	1	0
Contrôle	49	30	15	10	9	3	1	0	0	0	0	0

Figure 20 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression chez les patients présentant un MPM non épithélioïde dans KEYNOTE-483



Nombre à risque

	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab + Chimiothérapie	46	24	10	7	7	5	2	0
Contrôle	49	13	2	0	0	0	0	0

Lymphome de Hodgkin classique

KEYNOTE-204 : Etude contrôlée chez des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire

L'efficacité du pembrolizumab a été étudiée dans KEYNOTE-204, une étude randomisée, en ouvert, contrôlée par traitement actif, menée chez 304 patients atteints d'un LHc en rechute ou réfractaire. Les patients avec une pneumopathie non infectieuse active, une GCSH allogénique dans les 5 dernières années (ou > 5 ans mais avec des symptômes de GVH), une maladie auto-immune active, un état clinique ayant nécessité un traitement immunosuppresseur ou une infection active nécessitant un traitement systémique étaient inéligibles à l'étude. La randomisation était stratifiée selon la présence d'une GCS autologue antérieure (oui vs non) et le statut de la maladie après un traitement de première intention (réfractaire primaire vs rechute moins de 12 mois après la fin du traitement vs rechute 12 mois ou plus après la fin du traitement). Les patients étaient randomisés (1:1) dans l'un des bras de traitement suivants :

- Pembrolizumab 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines
- Brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse toutes les 3 semaines.

Les patients ont reçu 200 mg de pembrolizumab par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à toxicité inacceptable ou progression documentée de la maladie ou un maximum de 35 cycles. Des données limitées sont actuellement disponibles concernant la durée de réponse après l'arrêt du pembrolizumab à 35 cycles. La réponse était évaluée toutes les 12 semaines, avec la première évaluation post-inclusion planifiée à la Semaine 12.

Parmi les 304 patients de l'étude KEYNOTE-204, il existe une sous-population composée de 112 patients en échec d'une greffe avant l'inclusion et 137 patients en échec d'au moins 2 lignes de traitement antérieures et inéligibles à une GCS autologue au moment de l'inclusion. Les caractéristiques à l'inclusion de ces 249 patients étaient : âge médian de 34 ans (11 % âgés de 65 ans ou plus), 56 % d'hommes, 80 % de type caucasien et 7 % de type asiatique et le statut de performance ECOG était de 0 et 1 pour 58 % et 41 % des patients, respectivement. Approximativement 30 % des patients étaient réfractaires à une chimiothérapie de première intention et ~ 45 % avaient eu une GCS autologue antérieure. Le sous-type histologique de LHc le plus représenté (~ 81%) était scléro-nodulaire et une masse tumorale volumineuse, des symptômes B et un envahissement de la moelle osseuse étaient présents chez approximativement 21 %, 28 % et 4 % des patients, respectivement.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la PFS et le critère secondaire d'évaluation de l'efficacité était l'ORR, tous les deux évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante selon les critères de l'International Working Group (IWG) révisés en 2007. Le critère principal additionnel d'efficacité, l'OS, n'a pas été évalué formellement au moment de l'analyse. Dans la population en intention de traiter, le suivi médian était de 24,9 mois (de 1,8 à 42,0 mois) pour les 151 patients traités par pembrolizumab. L'analyse initiale a abouti à un HR pour la PFS de 0,65 (IC 95 % ; 0,48 – 0,88) avec une valeur de p unilatérale de 0,0027. L'ORR était de 66 % pour le pembrolizumab comparé à 54 % pour le traitement standard avec une valeur de p de 0,0225. Le tableau 22 résume les résultats d'efficacité dans la sous-population. Les résultats d'efficacité dans cette sous-population étaient cohérents avec la population en intention de traiter. La figure 21 représente la courbe de Kaplan-Meier pour la PFS pour cette sous-population.

Tableau 22 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un LHc en échec d'une greffe avant l'inclusion ou en échec d'au moins 2 lignes de traitement antérieures et inéligibles à une GCS autologue dans l'étude KEYNOTE-204

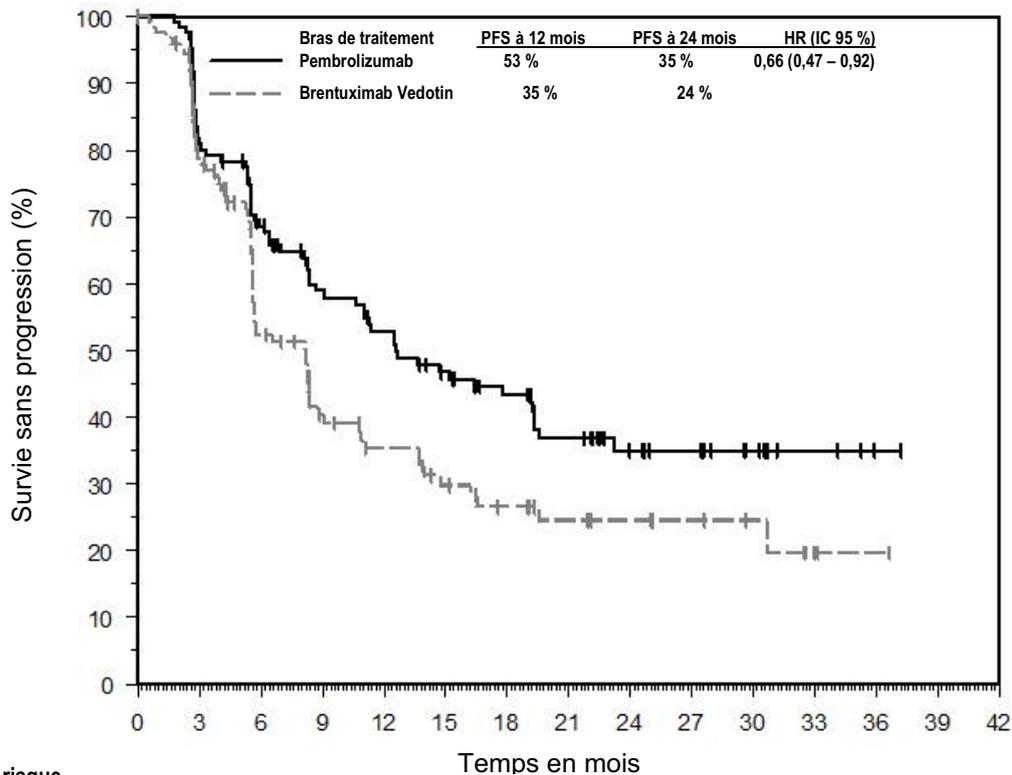
Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines n = 124	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines n = 125
PFS		
Nombre (%) de patients avec évènement	68 (55 %)	75 (60 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,66 (0,47 – 0,92)	
Médiane en mois (IC 95 %)	12,6 (8,7 – 19,4)	8,2 (5,6 – 8,8)
Taux de réponse objective		
ORR‡ % (IC 95 %)	65 % (56,3 – 73,6)	54 % (45,3 – 63,3)
Réponse complète	27 %	22 %
Réponse partielle	39 %	33 %
Maladie stable	12 %	23 %
Durée de réponse		
Médiane en mois (intervalle)	20,5 (0,0+ – 33,2+)	11,2 (0,0+ – 33,9+)
Nombre (% [¶]) de patients avec durée ≥ 6 mois	53 (80,8 %)	28 (61,2 %)
Nombre (% [¶]) de patients avec durée ≥ 12 mois	37 (61,7 %)	17 (49,0 %)

* Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

‡ Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse objective, une réponse complète ou partielle

¶ Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier

Figure 21 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement chez les patients atteints d'un LHc en échec d'une greffe avant l'inclusion ou en échec d'au moins 2 lignes de traitement antérieures et inéligibles à une GCS autologue dans l'étude KEYNOTE-204



Nombre à risque	Temps en mois														
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Pembrolizumab:	124	94	76	59	52	43	36	28	17	14	9	4	1	0	0
Brentuximab Vedotin:	125	85	52	34	26	20	15	12	9	7	5	2	1	0	0

KEYNOTE-087 et KEYNOTE-013 : Etudes en ouvert chez des patients atteints d'un LHc en rechute ou réfractaires

L'efficacité du pembrolizumab a été étudiée dans KEYNOTE-087 et KEYNOTE-013, deux études multicentriques en ouvert dans le traitement de 241 patients atteints d'un LHc. Ces études ont inclus des patients en échec d'une GCS autologue et d'un traitement par BV ; des patients inéligibles à une GCS autologue du fait de l'absence de rémission complète ou partielle avec une chimiothérapie de rattrapage, et en échec de BV ; ou des patients en échec d'une GCS autologue et n'ayant pas reçu de BV. Cinq sujets de l'étude étaient inéligibles à une GCS autologue pour d'autres raisons que l'échec de la chimiothérapie de rattrapage. Les deux études incluaient les patients indépendamment de l'expression PD-L1. Les patients avec une pneumopathie non infectieuse active, avec une greffe allogénique dans les 5 dernières années (ou > 5 ans mais avec GVH), avec une maladie auto-immune active ou avec un état clinique ayant nécessité un traitement immunosuppresseur, étaient inéligibles à ces deux études. Les patients ont reçu 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines (n = 210 : KEYNOTE-087) ou 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines (n = 31 : KEYNOTE-013) jusqu'à toxicité inacceptable ou progression documentée de la maladie.

Parmi les patients de l'étude KEYNOTE-087, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 35 ans (9 % âgés de 65 ans ou plus), 54 % d'hommes, 88 % de type caucasien et le statut de performance ECOG était de 0 et 1 chez 49 % et 51 % des patients, respectivement. Le nombre médian de lignes de traitement antérieures administrées pour traiter le LHc était de 4 (de 1 à 12). Quarante-huit pourcent étaient réfractaires à au moins un traitement préalable dont 34 % réfractaires à la première ligne de traitement. Soixante-et-un pourcent des patients avaient reçu une GCS autologue, 38 % étaient inéligibles à la greffe, 17 % n'avaient pas eu d'administration préalable de brentuximab vedotin et 37 % des patients avaient reçu une radiothérapie préalable. Les sous-types de la maladie étaient : 81 % scléro-nodulaire, 11 % à cellularité mixte, 4 % riche en lymphocytes et 2 % à déplétion lymphocytaire.

Parmi les patients de l'étude KEYNOTE-013, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 32 ans (7 % âgés de 65 ans ou plus), 58 % d'hommes, 94 % de type caucasien et le statut de performance ECOG était de 0 et 1 chez 45 % et 55 % des patients, respectivement. Le nombre médian de lignes de traitement antérieures administrées pour traiter le LHC était de 5 (de 2 à 15). Quatre-vingt-quatre pourcent étaient réfractaires à au moins un traitement préalable dont 35 % réfractaires à la première ligne de traitement. Soixante-quatorze pourcent des patients avaient reçu une GCS autologue, 26 % étaient inéligibles à la greffe et 45 % des patients avaient reçu une radiothérapie préalable. Les sous-types de la maladie étaient : 97 % scléro-nodulaire et 3 % à cellularité mixte.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité (taux de réponse objective – ORR et taux de réponse complète – CRR) ont été évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante selon les critères de l'IWG de 2007. Les critères secondaires d'efficacité étaient la durée de réponse, la PFS et l'OS. La réponse était évaluée dans les études KEYNOTE-087 et KEYNOTE-013 toutes les 12 semaines et 8 semaines, respectivement, avec la première évaluation post-inclusion planifiée à la Semaine 12. Les principaux résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 23.

Tableau 23 : Résultats d'efficacité dans les études KEYNOTE-087 et KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines n = 210	Pembrolizumab 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines n = 31
Taux de réponse objective‡		
ORR % (IC 95 %)	71 % (64,8 - 77,4)	58 % (39,1 - 75,5)
Rémission complète	28 %	19 %
Rémission partielle	44 %	39 %
Durée de réponse‡		
Médiane en mois (intervalle)	16,6 (0,0+ - 62,1+)§	Non atteinte (0,0+ - 45,6+)¶
% avec durée ≥ 12 mois	59 % [#]	70 % ^b
% avec durée ≥ 24 mois	45 % ^β	---
% avec durée ≥ 60 mois	25 % ^à	---
Délai de réponse		
Médiane en mois (intervalle)	2,8 (2,1 - 16,5)§	2,8 (2,4 - 8,6)¶
OS		
Nombre (%) de patients avec évènement	59 (28 %)	6 (19 %)
OS à 12 mois	96 %	87 %
OS à 24 mois	91 %	87 %
OS à 60 mois	71 %	---

* Suivi médian de 62,9 mois

† Suivi médian de 52,8 mois

‡ Evalués en aveugle par une revue centralisée indépendante en utilisant les critères de l'IWG de 2007 par scanner PET/CT

§ Sur la base des patients (n = 150) avec une réponse confirmée par une revue indépendante

¶ Sur la base des patients (n = 18) avec une réponse confirmée par une revue indépendante

Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier ; inclut 62 patients avec des réponses de 12 mois ou plus

^b Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier ; inclut 7 patients avec des réponses de 12 mois ou plus

^β Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier ; inclut 37 patients avec des réponses de 24 mois ou plus

^à Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier ; inclut 4 patients avec des réponses de 60 mois ou plus

Efficacité chez les patients âgés

Au total, 46 patients âgés de ≥ 65 ans avec un LHC ont été traités par pembrolizumab dans les études KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 et KEYNOTE-204. Les données chez ces patients sont trop limitées pour tirer une conclusion en termes d'efficacité dans cette population.

Carcinome urothélial

KEYNOTE-A39 : Etude contrôlée du traitement en association à l'enfortumab vedotin dans le traitement de première ligne du carcinome urothélial non résecable ou métastatique

L'efficacité de pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin a été étudiée dans KEYNOTE-A39, une étude en ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée par traitement actif, ayant inclus 886 patients atteints d'un carcinome urothélial non résecable ou métastatique. L'étude excluait les patients avec une maladie auto-immune ou ceux dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur, des métastases cérébrales actives, une neuropathie sensorielle ou motrice en cours de Grade ≥ 2 , ou un diabète non contrôlé défini comme un taux d'hémoglobine A1C (HbA1c) ≥ 8 % ou un taux d'HbA1c ≥ 7 % associé à des symptômes de diabète, une pneumopathie inflammatoire ou d'autres formes de pneumopathie interstitielle diffuse. Les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante après une cystectomie ont été inclus dans l'étude si la récurrence était > 12 mois après la fin du traitement. Les patients étaient considérés comme inéligibles au cisplatine s'ils présentaient au moins l'un des critères suivants : taux de filtration glomérulaire compris entre 30-59 mL/min, statut de performance ECOG ≥ 2 , perte auditive de Grade ≥ 2 ou insuffisance cardiaque de Classe III NYHA. Les patients randomisés dans le bras gemcitabine et chimiothérapie à base de sels de platine ont été autorisés à recevoir une immunothérapie d'entretien. La randomisation a été stratifiée selon l'éligibilité au cisplatine (éligible ou inéligible), l'expression de PD-L1 (CPS ≥ 10 ou CPS < 10 selon le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™) et les métastases hépatiques (présentes ou absentes).

Les patients ont été randomisés (1:1) dans l'un des bras de traitement suivants ; tous les médicaments à l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse ;

- Pembrolizumab 200 mg pendant 30 minutes le Jour 1 et enfortumab vedotin 1,25 mg/kg les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours.
- Gemcitabine 1 000 mg/m² les Jours 1 et 8 et, au choix de l'investigateur, cisplatine 70 mg/m² ou carboplatine (ASC 4,5 ou 5 mg/mL/min selon les recommandations locales) le Jour 1 de chaque cycle de 21 jours.

Le traitement par pembrolizumab et enfortumab vedotin était poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST v1.1, toxicité inacceptable, ou pour pembrolizumab, un maximum de 35 cycles (jusqu'à environ 2 ans). Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée toutes les 9 semaines pendant 18 mois, et ensuite toutes les 12 semaines.

Parmi les 886 patients atteints d'un carcinome urothélial, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 69 ans ; 77 % d'hommes ; et 67 % de type caucasien. Quarante-vingt-quinze pour cent présentaient une maladie au stade M1 et 5 % une maladie au stade M0. Soixante-treize pour cent avaient une tumeur primitive dans les voies urinaires basses et 27 % dans les voies urinaires hautes. Cinquante-quatre pour cent étaient éligibles au cisplatine, 58 % avaient un CPS PD-L1 ≥ 10 et 72 % avaient des métastases viscérales, dont 22 % avec des métastases hépatiques. Vingt pour cent avaient une fonction rénale normale et 37 %, 41 % et 2 % présentaient respectivement une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Quarante-vingt-dix-sept pour cent avaient un statut de performance ECOG de 0-1 et 3 % avaient un statut de performance ECOG de 2. Quarante-vingt-cinq pour cent avaient une histologie de carcinome à cellules transitionnelles (CCT), 2 % avaient un CCT avec une autre histologie et 6 % avaient un CCT avec différenciation épidermoïde. Trente-deux pour cent des patients dans le bras gemcitabine et chimiothérapie à base de sels de platine ont reçu une immunothérapie d'entretien.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS telle qu'évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante (BICR) utilisant RECIST v1.1 et l'OS. Les critères secondaires d'évaluation étaient l'ORR et la DoR telles qu'évaluées en aveugle par une revue centralisée indépendante (BICR) utilisant RECIST v1.1 et le délai de progression de la douleur (TTPP).

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS, de la PFS et de l'ORR chez les patients randomisés dans le groupe pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin par rapport aux patients randomisés dans le groupe gemcitabine et chimiothérapie à base de sels de platine.

La durée médiane de suivi pour 442 patients traités par pembrolizumab et enfortumab vedotin était de 17,3 mois (intervalle : 0,3 à 37,2 mois). Les principaux résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 24 et les Figures 22 et 23.

Tableau 24 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-A39

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines en association à l'Enfortumab vedotin n = 442	Gemcitabine + Chimiothérapie à base de sels de platine avec ou sans immunothérapie d'entretien n = 444
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	133 (30 %)	226 (51 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	31,5 (25,4 - NA)	16,1 (13,9 - 18,3)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,47 (0,38 - 0,58)	
Valeur de p [†]	< 0,00001	
PFS		
Nombre (%) de patients avec événement	223 (50 %)	307 (69 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	12,5 (10,4 - 16,6)	6,3 (6,2 - 6,5)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,45 (0,38 - 0,54)	
Valeur de p [†]	< 0,00001	
Taux de réponse objective[‡]		
ORR [§] % (IC 95 %)	68 % (63,1 - 72,1)	44 % (39,7 - 49,2)
Valeur de p [¶]	< 0,00001	
Durée de réponse		
Médiane en mois (intervalle)	NA (2,0+ - 28,3+)	7,0 (1,5+ - 30,9+)

* Sur la base du modèle de régression de Cox proportional hazard stratifié

† Valeur de p bilatérale sur la base du test de log-rank stratifié

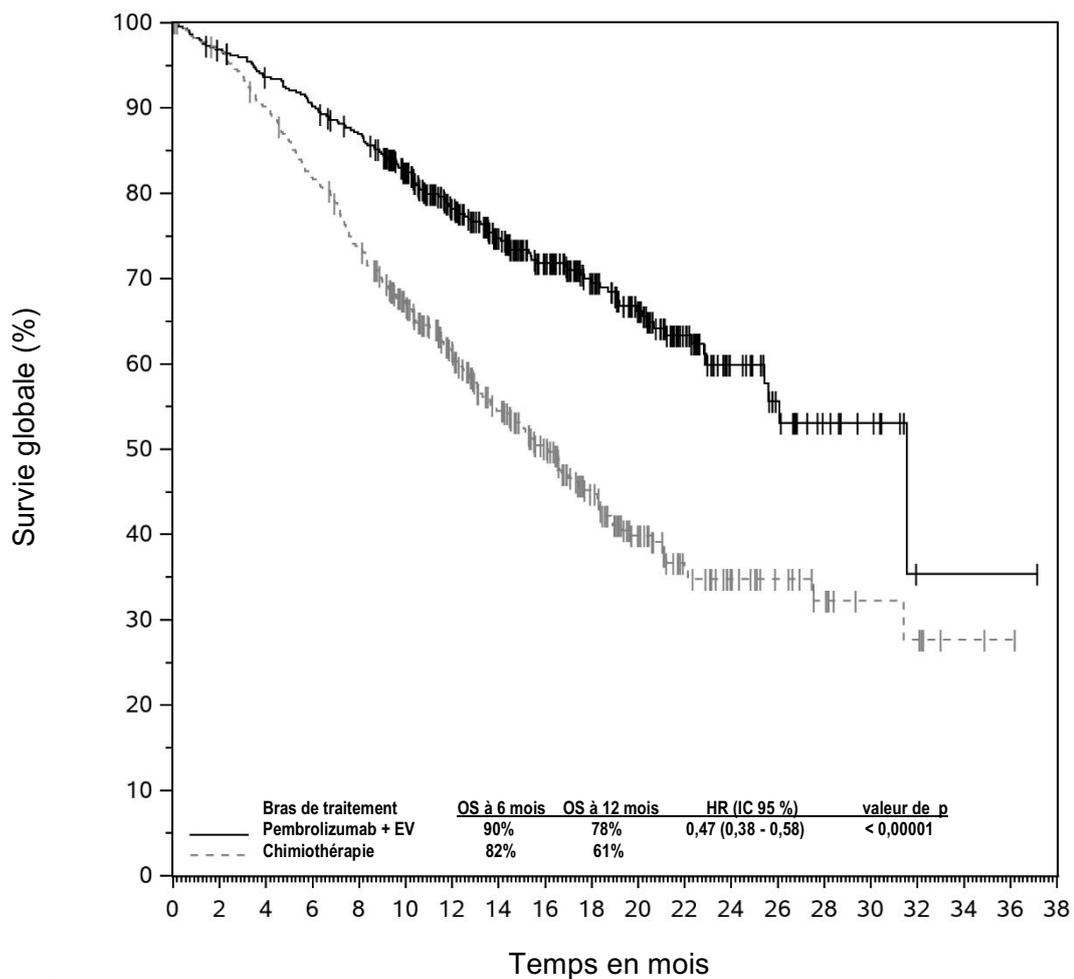
‡ Inclut uniquement les patients présentant une maladie mesurable à l'initiation

§ Sur la base des patients avec une meilleure réponse objective comme une réponse complète ou partielle confirmée

¶ Valeur de p bilatérale sur la base du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par expression de PD-L1, éligibilité au cisplatine et métastases hépatiques

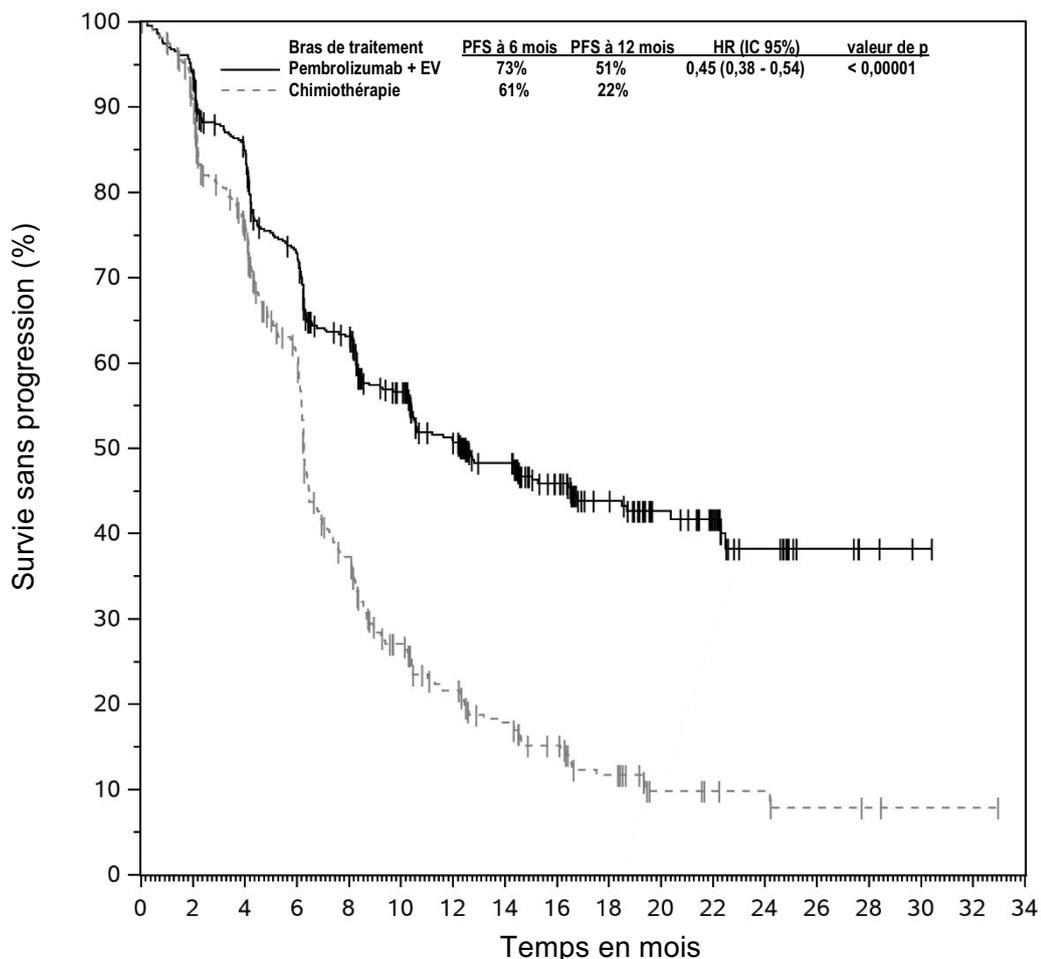
NA = non atteint

Figure 22 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans KEYNOTE-A39



Nombre à risque	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
Pembrolizumab + EV	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1	0
Chimiothérapie	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1	0

Figure 23 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans KEYNOTE-A39



Nombre à risque

Pembrolizumab + EV	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1	0	
Chimiothérapie	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1	0

KEYNOTE-045 : Etude contrôlée chez des patients atteints d'un carcinome urothélial ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été évaluées dans l'étude KEYNOTE-045, une étude multicentrique, en ouvert, randomisée (1:1), contrôlée, dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez des patients qui présentaient une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients devaient avoir reçu une première ligne de traitement à base de sels de platine pour une maladie localement avancée/métastatique ou comme traitement néoadjuvant/adjuvant, avec récurrence/progression dans un délai ≤ 12 mois après la fin du traitement. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines (n = 270), soit, au choix de l'investigateur, l'une des chimiothérapies suivantes, toutes administrées par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 272) : paclitaxel 175 mg/m² (n = 84), docétaxel 75 mg/m² (n = 84) ou vinflunine 320 mg/m² (n = 87). Les patients étaient traités par pembrolizumab jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Le traitement pouvait être poursuivi au-delà de la progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Les patients sans progression de leur maladie pouvaient être traités jusqu'à 24 mois. L'étude excluait les patients atteints d'une maladie auto-immune, les patients dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur et les patients ayant reçu plus de 2 lignes antérieures de chimiothérapie systémique pour leur carcinome urothélial métastatique. Les patients avec un statut de performance ECOG de 2 devaient avoir une hémoglobine ≥ 10 g/dL, ne pouvaient pas avoir de métastases hépatiques et devaient avoir reçu la dernière dose de leur dernière chimiothérapie précédente au moins 3 mois avant leur inclusion. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à 9 semaines après la première dose, puis toutes les 6 semaines la première année et ensuite toutes les 12 semaines.

Parmi les 542 patients randomisés dans l'étude KEYNOTE-045, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 66 ans (de 26 à 88 ans), 58 % âgés de 65 ans ou plus, 74 % d'hommes, 72 % de type caucasien et 23 % de type asiatique, 56 % avaient un statut de performance ECOG de 1 et 1 % avait un statut de performance ECOG de 2, et 96 % présentaient un stade M1 de la maladie et 4 % un stade M0. Quatre-vingt-sept pourcent des patients avaient des métastases viscérales, dont 34 % des métastases hépatiques. Quatre-vingt-six pourcent des patients avaient une tumeur primitive dans les voies urinaires basses et 14 % dans les voies urinaires hautes. Quinze pourcent des patients présentaient une progression de la maladie suite à une chimiothérapie antérieure néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine. Vingt-et-un pourcent des patients avaient reçu 2 traitements antérieurs systémiques au stade métastatique. Soixante-seize pourcent des patients avaient reçu un traitement antérieur à base de cisplatine, 23 % à base de carboplatine et 1 % avait été traité avec d'autres traitements à base de sels de platine.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS, évaluées en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST v1.1. Les critères secondaires d'évaluation étaient l'ORR (tel qu'évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST v1.1) et la durée de réponse. Le tableau 25 résume les critères clés d'efficacité pour la population en intention de traiter lors de l'analyse finale. La courbe de Kaplan-Meier pour l'OS, basée sur l'analyse finale, est représentée en Figure 24. L'étude a montré des améliorations statistiquement significatives de l'OS et de l'ORR chez les patients randomisés du groupe pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le pembrolizumab et la chimiothérapie en ce qui concerne la PFS.

Tableau 25 : Réponse à pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines chez les patients atteints d'un carcinome urothélial précédemment traités par chimiothérapie dans l'étude KEYNOTE-045

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines n = 270	Chimiothérapie n = 272
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	200 (74 %)	219 (81 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,70 (0,57 – 0,85)	
Valeur de p [†]	< 0,001	
Médiane en mois (IC 95 %)	10,1 (8,0 – 12,3)	7,3 (6,1 – 8,1)
PFS[‡]		
Nombre (%) de patients avec événement	233 (86 %)	237 (87 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,96 (0,79 – 1,16)	
Valeur de p [†]	0,313	
Médiane en mois (IC 95 %)	2,1 (2,0 – 2,2)	3,3 (2,4 – 3,6)
Taux de réponse objective[‡]		
ORR % (IC 95 %)	21 % (16 – 27)	11 % (8 – 15)
Valeur de p [§]	< 0,001	
Réponse complète	9 %	3 %
Réponse partielle	12 %	8 %
Maladie stable	17 %	34 %
Durée de réponse^{‡,¶}		
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (1,6+ – 30,0+)	4,4 (1,4+ – 29,9+)
Nombre (% [#]) de patients avec durée ≥ 6 mois	46 (84 %)	8 (47 %)
Nombre (% [#]) de patients avec durée ≥ 12 mois	35 (68 %)	5 (35 %)

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

† Sur la base du test de log rank stratifié

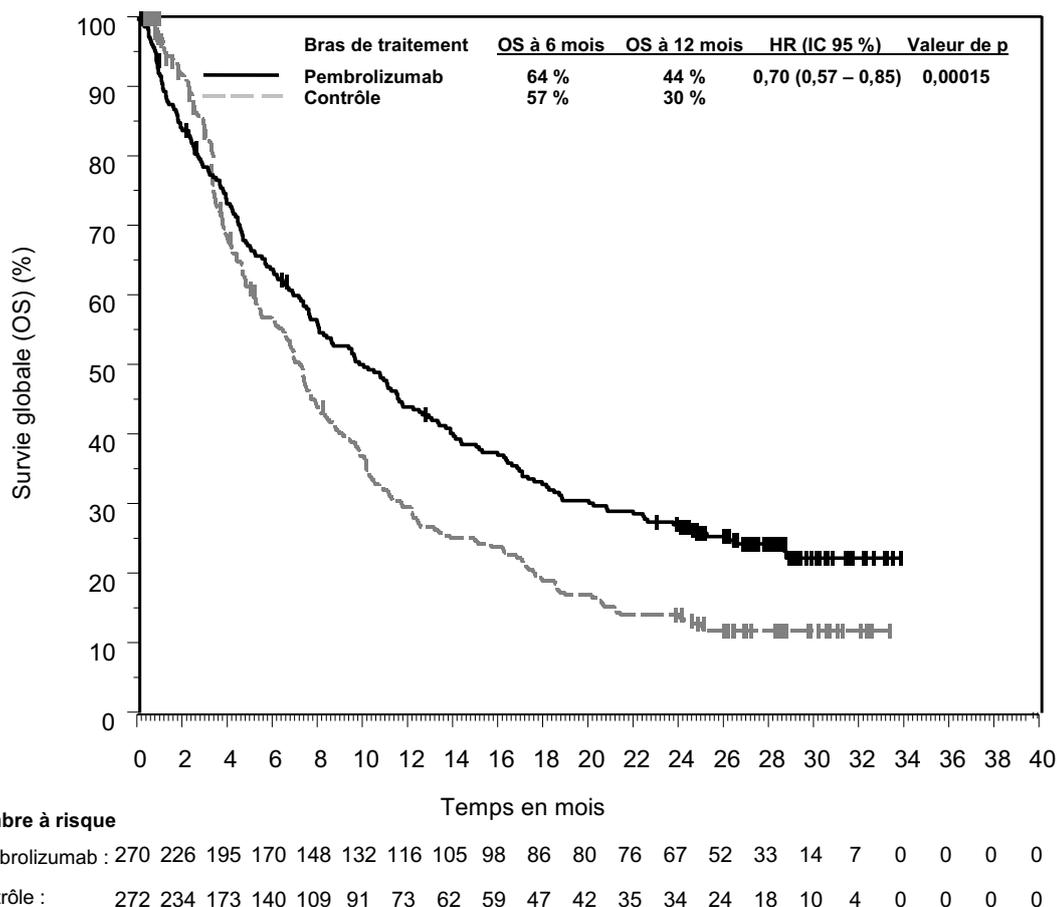
‡ Evaluation en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1

§ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen

¶ Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse objective, une réponse complète ou partielle confirmée

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

Figure 24 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-045 (population en intention de traiter)



Une analyse a été réalisée dans l'étude KEYNOTE-045 chez des patients qui avaient un CPS de l'expression de PD-L1 < 10 [pembrolizumab : n = 186 (69 %) vs chimiothérapie : n = 176 (65 %)] ou ≥ 10 [pembrolizumab : n = 74 (27 %) vs chimiothérapie : n = 90 (33 %)] dans les deux bras de traitement : pembrolizumab et chimiothérapie (voir tableau 26).

Tableau 26 : OS selon l'expression de PD-L1

Expression de PD-L1	Pembrolizumab	Chimiothérapie	
	OS selon l'expression de PD-L1		Hazard Ratio[†]
	Nombre (%) de patients avec événement*		(IC 95 %)
CPS < 10	140 (75 %)	144 (82 %)	0,75 (0,59 – 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72 %)	72 (80 %)	0,55 (0,37 – 0,81)

* Sur la base de l'analyse finale

† Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

Les résultats rapportés par les patients (RRP) ont été évalués à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30. Il a été observé une prolongation du délai jusqu'à la détérioration de l'état de santé global/qualité de vie dans le questionnaire EORTC QLQ-C30 chez les patients traités par pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie au choix de l'investigateur (HR = 0,70 ; IC 95 % : 0,55 – 0,90). Sur les 15 semaines de suivi, les patients traités par pembrolizumab présentaient un état de santé global/qualité de vie stables alors que ceux traités par une chimiothérapie au choix de l'investigateur avaient un état de santé global/qualité de vie

détériorés. Ces résultats sont à interpréter dans le contexte du design de l'étude en ouvert, et doivent par conséquent être pris avec précaution.

KEYNOTE-052 : Etude en ouvert chez des patients atteints d'un carcinome urothélial, inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été évaluées dans l'étude KEYNOTE-052, une étude multicentrique, en ouvert, dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez des patients non éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine. Les patients ont reçu pembrolizumab à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Le traitement pouvait être poursuivi au-delà de la progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Les patients sans progression de leur maladie pouvaient être traités jusqu'à 24 mois. L'étude excluait les patients atteints d'une maladie auto-immune ou les patients dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée 9 semaines après la première dose, puis toutes les 6 semaines la première année et ensuite toutes les 12 semaines.

Parmi les 370 patients atteints d'un carcinome urothélial qui n'étaient pas éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 74 ans (82 % âgés de 65 ans ou plus), 77 % d'hommes, 89 % de type caucasien et 7 % de type asiatique. Quatre-vingt-huit pourcent présentaient un stade M1 de la maladie et 12 % un stade M0. Quatre-vingt-cinq pourcent des patients avaient des métastases viscérales dont 21 % des métastases hépatiques. Les raisons de l'inéligibilité au cisplatine incluaient : clairance de la créatinine à l'inclusion < 60 mL/min (50 %), statut de performance ECOG de 2 (32 %), statut de performance ECOG de 2 et clairance de la créatinine à l'inclusion < 60 mL/min (9 %), et autres raisons (insuffisance cardiaque de classe III, neuropathie périphérique de grade 2 ou plus et perte auditive de grade 2 ou plus : 9 %). Quatre-vingt-dix pourcent des patients étaient naïfs de traitement et 10 % avaient reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante antérieure à base de sels de platine. Quatre-vingt-un pourcent des patients avaient une tumeur primitive dans les voies urinaires basses et 19 % dans les voies urinaires hautes.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ORR tel qu'évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST v1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la durée de réponse, la PFS et l'OS. Le tableau 27 résume les critères clés d'efficacité pour la population de l'étude lors de l'analyse finale sur la base d'un suivi médian de 11,4 mois (0,1 – 41,2 mois) pour tous les patients.

Tableau 27 : Réponse à pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines chez les patients atteints d'un carcinome urothélial, inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine dans l'étude KEYNOTE-052

Critère d'évaluation	n = 370
Taux de réponse objective*	
ORR % (IC 95 %)	29 % (24 – 34)
Taux de contrôle de la maladie [†]	47 %
Réponse complète	9 %
Réponse partielle	20 %
Maladie stable	18 %
Durée de réponse	
Médiane en mois (intervalle)	30,1 (1,4+ – 35,9+)
% avec durée ≥ 6 mois	81 % [‡]
Délai de réponse	
Médiane en mois (intervalle)	2,1 (1,3 – 9,0)

Critère d'évaluation	n = 370
PFS*	
Médiane en mois (IC 95 %)	2,2 (2,1 – 3,4)
PFS à 6 mois	33 %
PFS à 12 mois	22 %
OS	
Médiane en mois (IC 95 %)	11,3 (9,7 – 13,1)
OS à 6 mois	67 %
OS à 12 mois	47 %

* Evaluation en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1

† Sur la base de la meilleure réponse de la maladie, stable ou meilleur

‡ Sur la base des estimations de Kaplan-Meier ; inclut 84 patients avec une réponse de 6 mois ou plus

Une analyse a été réalisée dans l'étude KEYNOTE-052 chez les patients qui avaient des tumeurs exprimant PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) < 10 (n = 251 ; 68 %) ou ≥ 10 (n = 110 ; 30 %) sur la base du kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (voir tableau 28).

Tableau 28 : ORR et OS selon l'expression de PD-L1

Critère	CPS < 10 n = 251	CPS ≥ 10 n = 110
Taux de réponse objective*		
ORR % (IC 95 %)	20 % (16 – 26)	47 % (38 – 57)
OS		
Médiane en mois (IC 95 %)	10 (8 – 12)	19 (12 – 29)
OS à 12 mois	41 %	61 %

* En aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1

KEYNOTE-361 est une étude clinique de phase III, ouverte, randomisée, contrôlée évaluant le pembrolizumab associé ou non à une chimiothérapie à base de sels de platine (c'est-à-dire le cisplatine ou le carboplatine avec la gemcitabine) versus chimiothérapie, en traitement de première ligne chez des sujets atteints de carcinome urothélial avancé ou métastatique. Les résultats de l'étude KEYNOTE-361 pour le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie n'ont pas montré d'amélioration statistiquement significative de la PFS telle qu'évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1 (HR 0,78 ; IC 95 % : 0,65 - 0,93 ; p = 0,0033), ni de l'OS (HR 0,86 ; IC 95 % : 0,72 - 1,02 ; p = 0,0407) versus la chimiothérapie seule. Selon l'ordre prédéfini des tests hiérarchisés, aucun test formel de significativité statistique du pembrolizumab versus chimiothérapie n'a pu être effectué. Les principaux résultats d'efficacité du pembrolizumab en monothérapie chez les patients pour lesquels le carboplatine a été sélectionné par l'investigateur plutôt que le cisplatine comme le meilleur choix de chimiothérapie étaient cohérents avec les résultats de l'étude KEYNOTE-052. Les résultats d'efficacité chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 étaient similaires à la population globale pour laquelle le carboplatine a été sélectionné comme la chimiothérapie de choix. Voir le tableau 29 et les figures 25 et 26.

Tableau 29 : Réponse à pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines ou à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un carcinome urothélial non traité précédemment pour lesquels le carboplatine a été sélectionné par l'investigateur plutôt que le cisplatine comme le meilleur choix de chimiothérapie dans l'étude KEYNOTE-361

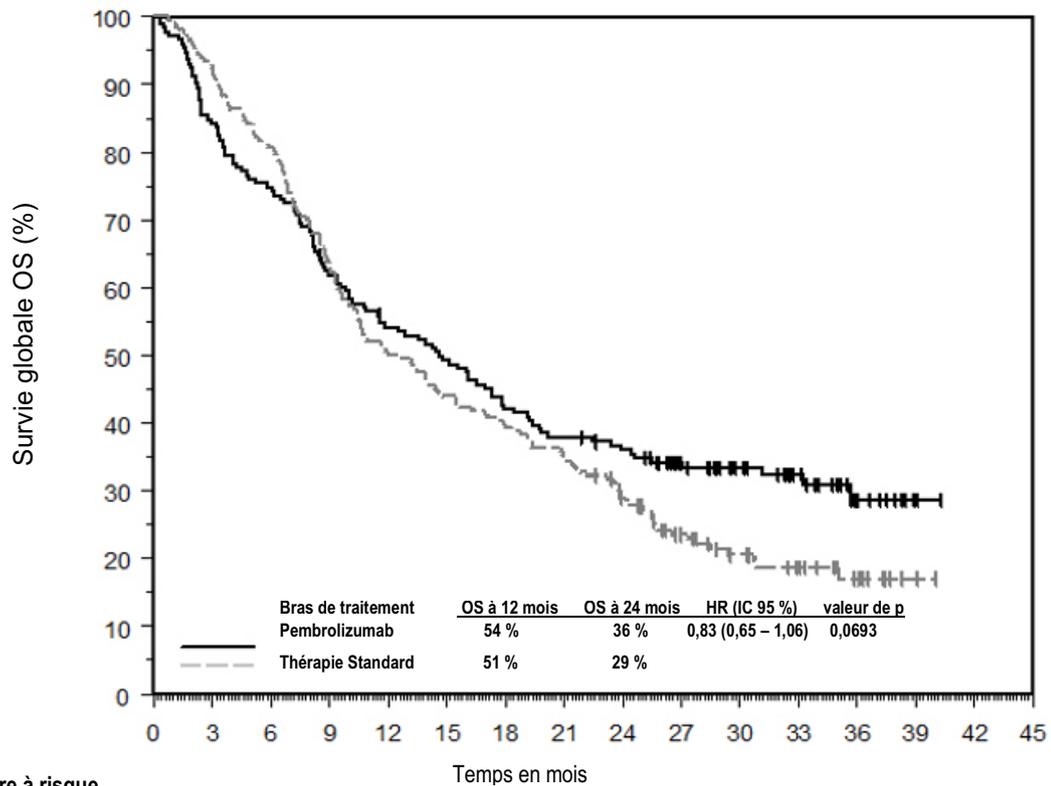
Critère d'évaluation	Pembrolizumab n = 170	Chimiothérapie n = 196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n = 84	Chimiothérapie CPS ≥ 10 n = 89
Taux de réponse objective*				
ORR % (IC 95 %)	28 % (21,1 – 35,0)	42 % (34,8 – 49,1)	30 % (20,3 – 40,7)	46 % (35,4 – 57,0)
Réponse complète	10 %	11 %	12 %	18 %
Réponse partielle	18 %	31 %	18 %	28 %
Durée de réponse*				
Médiane en mois (intervalle)	NA (3,2+ – 36,1+)	6,3 (1,8+ – 33,8+)	NA (4,2 – 36,1+)	8,3 (2,1+ – 33,8+)
% avec durée ≥ 12 mois†	57 %	30 %	63 %	38 %
PFS*				
Médiane en mois (IC 95 %)	3,2 (2,2 – 5,5)	6,7 (6,2 – 8,1)	3,9 (2,2 – 6,8)	7,9 (6,1 – 9,3)
PFS à 12 mois	25 %	24 %	26 %	31 %
OS				
Médiane en mois (IC 95 %)	14,6 (10,2 – 17,9)	12,3 (10,0 – 15,5)	15,6 (8,6 – 19,7)	13,5 (9,5 – 21,0)
OS à 12 mois	54 %	51 %	57 %	54 %

* Evaluation en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1

† Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

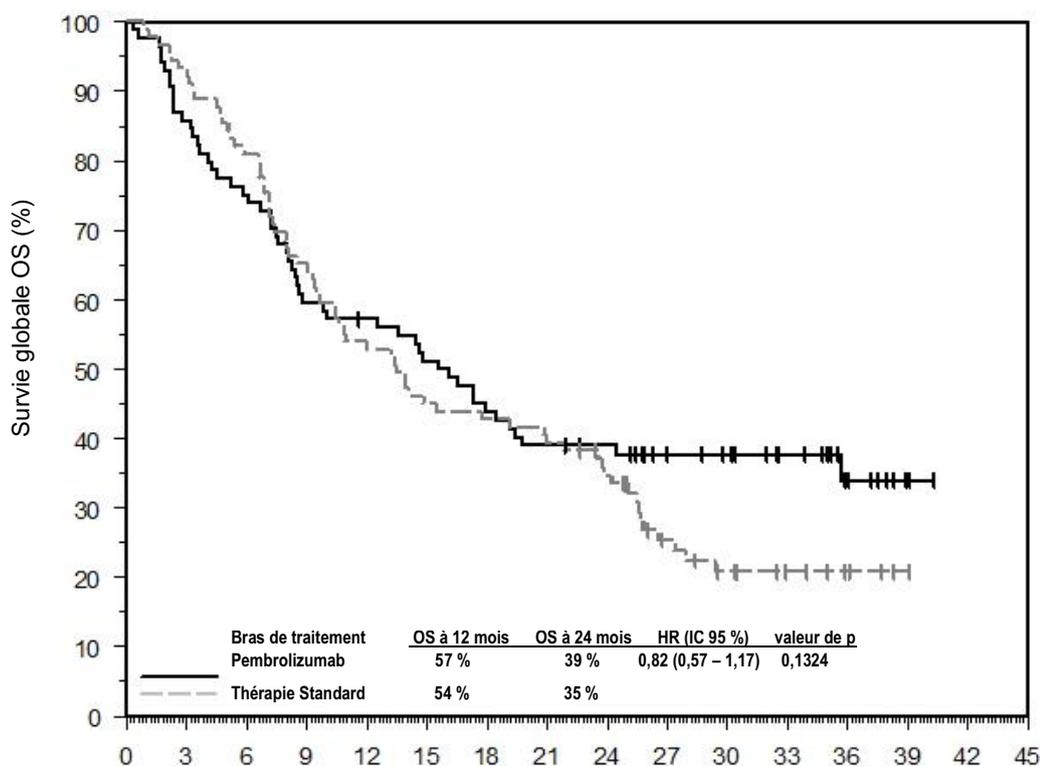
NA = non atteint

Figure 25 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-361 (population en intention de traiter, choix du carboplatine)



Nombre à risque	Temps en mois															
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Pembrolizumab :	170	143	127	104	90	82	70	63	58	45	34	24	11	2	0	0
Thérapie Standard :	196	182	158	125	99	86	78	68	51	34	24	16	9	2	0	0

Figure 26 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-361 (patients avec un CPS ≥ 10% pour l'expression de PD-L1, population en intention de traiter, choix du carboplatine)



Nombre à risque	Temps en mois															
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Pembrolizumab :	84	72	63	50	47	42	36	32	30	24	21	15	8	2	0	0
Thérapie Standard :	89	83	72	58	48	40	38	36	29	17	12	7	4	1	0	0

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

KEYNOTE-048 : Etude contrôlée du traitement en monothérapie et en association chez des patients atteints d'un CETEC naïfs de traitement à un stade métastatique ou en récidive

L'efficacité de pembrolizumab a été étudiée dans KEYNOTE-048, une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée par traitement actif, chez des patients atteints d'un CETEC histologiquement confirmé récidivant ou métastatique de la cavité orale, du pharynx ou du larynx qui n'avaient pas reçu préalablement de traitement systémique pour une maladie récidivante ou métastatique et qui étaient considérés non éligibles aux traitements locaux. Les patients atteints d'un carcinome nasopharyngé, d'une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents, ou dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur, étaient inéligibles pour l'étude. La randomisation était stratifiée selon l'expression de PD-L1 (TPS ≥ 50% ou <50 %), le statut HPV (positif ou négatif) et le statut de performance ECOG (0 vs 1). Les patients étaient randomisés 1:1:1 dans l'un des bras de traitement suivants :

- Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines
- Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines, carboplatine ASC 5 mg/mL/min toutes les 3 semaines ou cisplatine 100 mg/m² toutes les 3 semaines et 5-FU 1 000 mg/m²/j pendant 4 jours en continu toutes les 3 semaines (avec un maximum de 6 cycles de platine et 5-FU).
- Cétuximab à une dose de charge de 400 mg/m² puis 250 mg/m² une fois par semaine, carboplatine ASC 5 mg/mL/min toutes les 3 semaines ou cisplatine 100 mg/m² toutes les 3 semaines et 5-FU 1 000 mg/m²/j pendant 4 jours en continu toutes les 3 semaines (avec un maximum de 6 cycles de platine et 5-FU).

Le traitement par pembrolizumab était poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST 1.1 telle que déterminée par l'investigateur, toxicité inacceptable ou durée maximale de 24 mois.

L'administration de pembrolizumab était autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par

RECIST si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à la semaine 9 et ensuite toutes les 6 semaines pendant la première année, puis toutes les 9 semaines jusqu'à 24 mois.

Parmi les 882 patients de KEYNOTE-048, 754 (85 %) avaient des tumeurs qui exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 1 basé sur le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Les caractéristiques de ces 754 patients à l'inclusion incluaient : âge médian de 61 ans (de 20 à 94 ans) ; 36 % âgés de 65 ans ou plus ; 82 % d'hommes ; 74 % de type caucasien et 19 % de type asiatique ; le statut de performance ECOG était de 1 chez 61 % ; et 77 % étaient d'anciens fumeurs ou des fumeurs actuels. Les caractéristiques de la maladie étaient : 21 % de tumeurs HPV positives et 95 % présentaient une maladie au stade IV (stade IVa : 21 %, stade IVb : 6 % et stade IVc : 69 %).

Les principaux critères d'efficacité étaient l'OS et la PFS (évaluées en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1). L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS pour tous les patients randomisés dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport au traitement standard (HR 0,72 ; IC 95 % 0,60-0,87), et pour les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 1 randomisés dans le groupe pembrolizumab en monothérapie par rapport au traitement standard. Les tableaux 30 et 31 résument les résultats clés des critères d'efficacité pour le pembrolizumab chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 1 dans l'étude KEYNOTE-048 lors de l'analyse finale réalisée à un suivi médian de 13 mois pour le pembrolizumab en association à la chimiothérapie et à un suivi médian de 11,5 mois pour le pembrolizumab en monothérapie. Les figures 27 et 28 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS basées sur l'analyse finale.

Tableau 30 : Résultats d'efficacité pour pembrolizumab plus chimiothérapie dans KEYNOTE-048 avec expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)

Critère d'évaluation	Pembrolizumab + Chimiothérapie à base de sels de platine + 5-FU n = 242	Traitement standard* n = 235
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	177 (73 %)	213 (91 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	13,6 (10,7 – 15,5)	10,4 (9,1 – 11,7)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,65 (0,53 – 0,80)	
Valeur de p [‡]	0,00002	
PFS		
Nombre (%) de patients avec événement	212 (88 %)	221 (94 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	5,1 (4,7 – 6,2)	5,0 (4,8 – 6,0)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,84 (0,69 – 1,02)	
Valeur de p [‡]	0,03697	
Taux de réponse objective		
ORR [§] % (IC 95 %)	36 % (30,3 – 42,8)	36 % (29,6 – 42,2)
Réponse complète	7 %	3 %
Réponse partielle	30 %	33 %
Valeur de p [¶]	0,4586	
Durée de réponse		
Médiane en mois (intervalle)	6,7 (1,6+ - 39,0+)	4,3 (1,2+ - 31,5+)
% avec durée ≥ 6 mois	54 %	34 %

* Cétuximab, sels de platine, et 5-FU

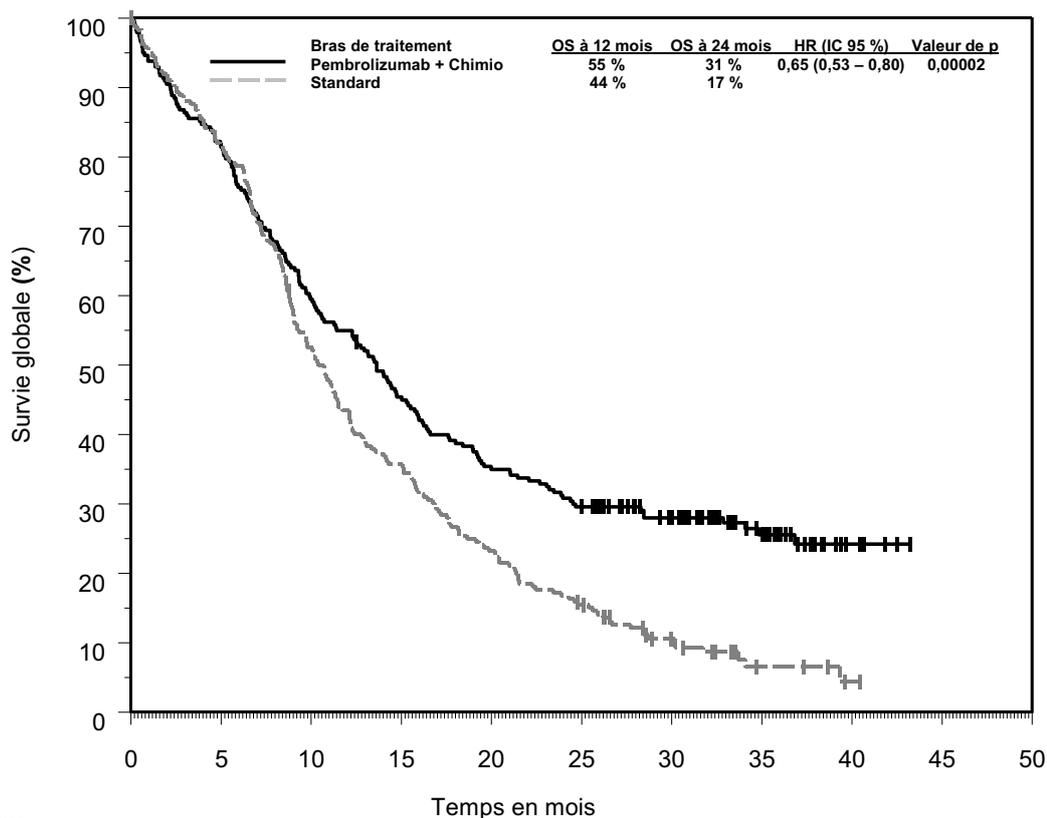
† Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

‡ Sur la base du test de log rank stratifié

§ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

¶ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par ECOG (0 vs. 1), statut HPV (positif vs. négatif) et statut PD-L1 (fortement positif vs. non fortement positif)

Figure 27 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale pour pembrolizumab plus chimiothérapie dans KEYNOTE-048 avec expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)



Nombre à risque	Temps en mois									
Pembrolizumab+Chimio : 242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Standard :	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0

Tableau 31 : Résultats d'efficacité pour pembrolizumab en monothérapie dans KEYNOTE-048 avec expression de PD-L1 (CPS ≥1)

Critère d'évaluation	Pembrolizumab n = 257	Traitement standard* n = 255
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	197 (77 %)	229 (90 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	12,3 (10,8 – 14,3)	10,3 (9,0 – 11,5)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,74 (0,61 – 0,90)	
Valeur de p [‡]	0,00133	
PFS		
Nombre (%) de patients avec événement	228 (89 %)	237 (93 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	3,2 (2,2 – 3,4)	5,0 (4,8 - 6,0)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	1,13 (0,94 – 1,36)	
Valeur de p [‡]	0,89580	
Taux de réponse objective		
ORR [§] % (IC 95 %)	19,1 % (14,5 - 24,4)	35 % (29,1 – 41,1)
Réponse complète	5 %	3 %
Réponse partielle	14 %	32 %
Valeur de p [¶]	1,0000	
Durée de réponse		
Médiane en mois (intervalle)	23,4 (1,5+ - 43,0+)	4,5 (1,2+ - 38,7+)
% avec durée ≥ 6 mois	81 %	36 %

* Cétuximab, sels de platine et 5-FU

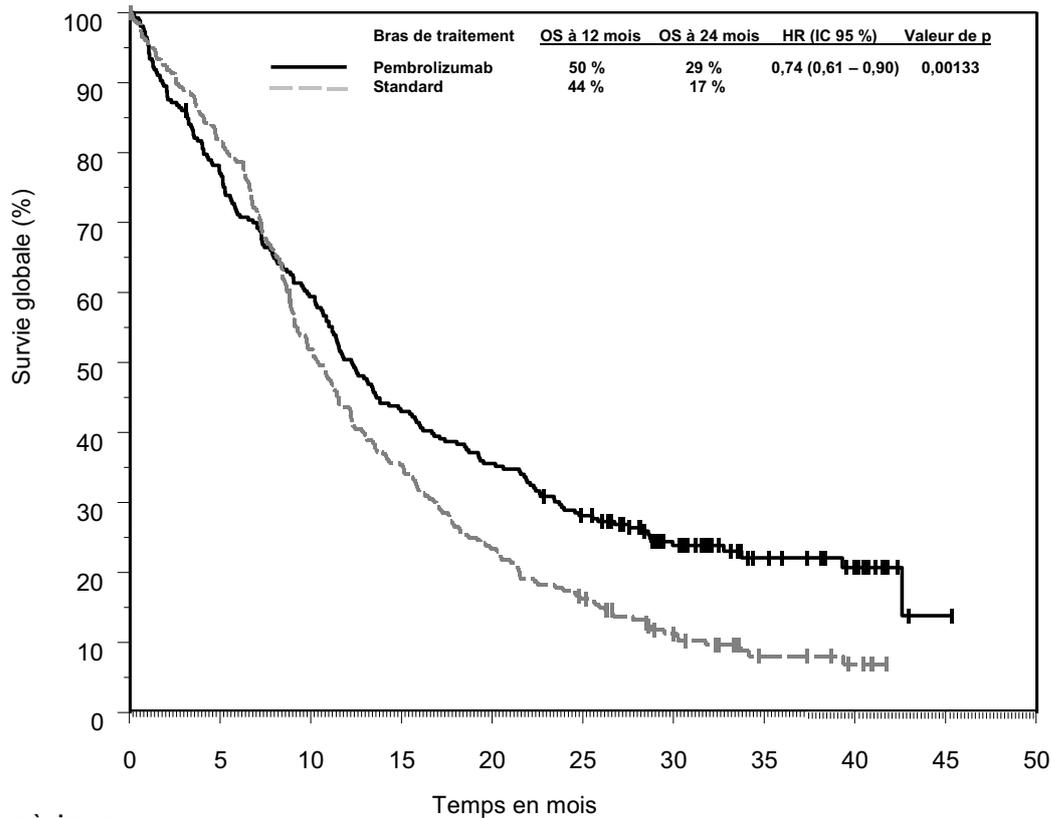
† Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

‡ Sur la base du test de log rank stratifié

§ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

¶ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par ECOG (0 vs. 1), statut HPV (positif vs. négatif) et statut PD-L1 (fortement positif vs. non fortement positif)

Figure 28 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale pour pembrolizumab en monothérapie dans KEYNOTE-048 avec expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)



Nombre à risque		Temps en mois										
		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembrolizumab:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0	0
Standard:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0	0

Une analyse a été réalisée dans KEYNOTE-048 chez les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec CPS ≥ 20 [pembrolizumab plus chimiothérapie : n = 126 (49 %) vs. traitement standard : n = 110 (43 %) et pembrolizumab en monothérapie : n = 133 (52 %) vs. traitement standard : n = 122 (48 %)] (voir Tableau 32).

Tableau 32 : Résultat d'efficacité pour pembrolizumab plus chimiothérapie et pembrolizumab en monothérapie selon l'expression de PD-L1 dans KEYNOTE 048 (CPS ≥ 20)

Critère d'évaluation	Pembrolizumab + Chimiothérapie platine + 5-FU n = 126	Traitement standard* n = 110	Pembrolizumab en monothérapie n = 133	Traitement standard* n = 122
OS				
Nombre (%) de patients avec événement	84 (66,7 %)	98 (89,1 %)	94 (70,7 %)	108 (88,5 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	14,7 (10,3 - 19,3)	11,0 (9,2 - 13,0)	14,8 (11,5 - 20,6)	10,7 (8,8 - 12,8)
Hazard ratio† (IC 95 %)	0,60 (0,45 - 0,82)		0,58 (0,44 - 0,78)	
Valeur de p‡	0,00044		0,00010	
OS à 6 mois (IC 95 %)	74,6 (66,0 - 81,3)	80,0 (71,2 - 86,3)	74,4 (66,1 - 81,0)	79,5 (71,2 - 85,7)
OS à 12 mois (IC 95 %)	57,1 (48,0 - 65,2)	46,1 (36,6 - 55,1)	56,4 (47,5 - 64,3)	44,9 (35,9 - 53,4)
OS à 24 mois (IC 95 %)	35,4 (27,2 - 43,8)	19,4 (12,6 - 27,3)	35,3 (27,3 - 43,4)	19,1 (12,7 - 26,6)
PFS				
Nombre (%) de patients avec événement	106 (84,1 %)	104 (94,5 %)	115 (86,5 %)	114 (93,4 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	5,8 (4,7 - 7,6)	5,3 (4,9 - 6,3)	3,4 (3,2 - 3,8)	5,3 (4,8 - 6,3)
Hazard ratio† (IC 95 %)	0,76 (0,58 - 1,01)		0,99 (0,76 - 1,29)	
Valeur de p‡	0,02951		0,46791	
PFS à 6 mois (IC 95 %)	49,4 (40,3 - 57,9)	47,2 (37,5 - 56,2)	33,0 (25,2 - 41,0)	46,6 (37,5 - 55,2)
PFS à 12 mois (IC 95 %)	23,9 (16,7 - 31,7)	14,0 (8,2 - 21,3)	23,5 (16,6 - 31,1)	15,1 (9,3 - 22,2)
PFS à 24 mois (IC 95 %)	14,6 (8,9 - 21,5)	5,0 (1,9 - 10,5)	16,8 (10,9 - 23,8)	6,1 (2,7 - 11,6)
Taux de réponse objective				
ORR§ % (IC 95 %)	42,9 (34,1 - 52,0)	38,2 (29,1 - 47,9)	23,3 (16,4 - 31,4)	36,1 (27,6 - 45,3)
Durée de réponse				
Nombre de répondeurs	54	42	31	44
Médiane en mois (intervalle)	7,1 (2,1+ - 39,0+)	4,2 (1,2+ - 31,5+)	22,6 (2,7+ - 43,0+)	4,2 (1,2+ - 31,5+)

* Cétuximab, platine et 5-FU

† Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

‡ Sur la base du test de log rank stratifié

§ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

Une analyse exploratoire de sous-groupes a été réalisée dans KEYNOTE-048 chez des patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec $1 \leq \text{CPS} < 20$ [pembrolizumab plus chimiothérapie : n = 116 (45 %) vs. traitement standard : n = 125 (49 %) et pembrolizumab en monothérapie : n = 124 (48 %) vs. traitement standard : n = 133 (52 %)] (voir Tableau 33).

Tableau 33 : Résultats d'efficacité de pembrolizumab plus chimiothérapie et pembrolizumab en monothérapie selon l'expression de PD-L1 dans KEYNOTE 048 ($1 \leq \text{CPS} < 20$)

Critère d'évaluation	Pembrolizumab + Chimiothérapie à base de sels de platine + 5-FU n = 116	Traitement standard* n = 125	Pembrolizumab en monothérapie n = 124	Traitement standard* n = 133
OS				
Nombre (%) de patients avec événement	93 (80,2 %)	115 (92,0 %)	103 (83,1 %)	121 (91,0 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	12,7 (9,4 – 15,3)	9,9 (8,6 – 11,5)	10,8 (9,0 – 12,6)	10,1 (8,7 – 12,1)
Hazard ratio† (IC 95 %)	0,71 (0,54 – 0,94)		0,86 (0,66 – 1,12)	
OS à 6 mois (IC 95 %)	76,7 (67,9 – 83,4)	77,4 (69,0 – 83,8)	67,6 (58,6 – 75,1)	78,0 (70,0 – 84,2)
OS à 12 mois (IC 95 %)	52,6 (43,1 – 61,2)	41,1 (32,4 – 49,6)	44,0 (35,1 – 52,5)	42,4 (33,9 – 50,7)
OS à 24 mois (IC 95 %)	25,9 (18,3 – 34,1)	14,5 (9,0 – 21,3)	22,0 (15,1 – 29,6)	15,9 (10,3 – 22,6)
PFS				
Nombre (%) de patients avec événement	106 (91,4 %)	117 (93,6 %)	113 (91,1 %)	123 (92,5 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	4,9 (4,2 – 5,3)	4,9 (3,7 – 6,0)	2,2 (2,1 – 2,9)	4,9 (3,8 – 6,0)
Hazard ratio† (IC 95 %)	0,93 (0,71 – 1,21)		1,25 (0,96 – 1,61)	
PFS à 6 mois (IC 95 %)	40,1 (31,0 – 49,0)	40,0 (31,2 – 48,5)	24,2 (17,1 – 32,0)	41,4 (32,8 – 49,7)
PFS à 12 mois (IC 95 %)	15,1 (9,1 – 22,4)	11,3 (6,4 – 17,7)	17,5 (11,4 – 24,7)	12,1 (7,2 – 18,5)
PFS à 24 mois (IC 95 %)	8,5 (4,2 – 14,7)	5,0 (1,9 – 10,1)	8,3 (4,3 – 14,1)	6,3 (2,9 – 11,5)
Taux de réponse objective				
ORR‡% (IC 95 %)	29,3 (21,2 – 38,5)	33,6 (25,4 – 42,6)	14,5 (8,8 – 22,0)	33,8 (25,9 – 42,5)
Durée de réponse				
Nombre de répondeurs	34	42	18	45
Médiane en mois (intervalle)	5,6 (1,6+ - 25,6+)	4,6 (1,4+ - 31,4+)	NA (1,5+ - 38,9+)	5,0 (1,4+ - 38,7+)

* Cétuximab, sels de platine et 5-FU

† Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

‡ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

NA = non atteint

KEYNOTE-040 : Etude contrôlée chez des patients atteints d'un CETEC précédemment traités par une chimiothérapie à base de sels de platine

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été étudiées dans KEYNOTE-040, une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, dans le traitement du CETEC histologiquement confirmé

de la cavité orale, du pharynx ou du larynx récidivant ou métastatique chez des patients qui présentaient une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine administrée pour un CETEC récidivant ou métastatique ou après une chimiothérapie à base de sels de platine administrée dans le cadre d'un traitement d'induction, concomitant ou adjuvant, et qui n'étaient pas candidats à une thérapie locale à visée curative. Les patients ont été stratifiés selon l'expression de PD-L1 (TPS \geq 50%), le statut HPV et le statut de performance ECOG, et ensuite randomisés (1:1) pour recevoir soit du pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines (n = 247) soit un des trois traitements standards (n = 248) : méthotrexate 40 mg/m² une fois par semaine (n = 64), docétaxel 75 mg/m² une fois toutes les 3 semaines (n = 99) ou cétuximab à une dose de charge de 400 mg/m² puis 250 mg/m² une fois par semaine (n = 71). Le traitement pouvait être poursuivi au-delà de la progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. L'étude excluait les patients atteints d'un carcinome nasopharyngé, d'une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents, les patients dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur ou ceux qui avaient précédemment reçus 3 traitements ou plus pour un CETEC récidivant et/ou métastatique. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à 9 semaines, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la Semaine 52, et ensuite toutes les 9 semaines jusqu'à 24 mois.

Parmi les 495 patients de KEYNOTE-040, 129 (26 %) avaient des tumeurs qui exprimaient PD-L1 avec un TPS \geq 50 % avec le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Les caractéristiques à l'inclusion de ces 129 patients comprenaient : âge médian de 62 ans (40 % âgés de 65 ans ou plus) ; 81 % d'hommes ; 78 % de type caucasien, 11 % de type asiatique et 2 % de type noir ; le statut de performance ECOG était de 0 ou 1 chez 23 % et 77 % des patients, respectivement ; et 19 % présentaient des tumeurs HPV positive. Soixante-sept pourcents (67 %) des patients présentaient une maladie au stade M1 et la majorité au stade IV (stade IV : 32 %, stade IVa : 14 %, stade IVb : 4 % et stade IVc : 44 %). Seize pourcents (16 %) présentaient une progression de la maladie après une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de sels de platine et 84 % avaient reçu 1-2 traitements systémiques antérieurs pour la maladie métastatique.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans la population en intention de traiter (ITT) était l'OS. L'analyse initiale a abouti à un HR pour l'OS de 0,82 (IC 95 % : 0,67 – 1,01) avec une valeur unilatérale de p de 0,0316. L'OS médiane était de 8,4 mois pour le pembrolizumab par rapport à 7,1 mois pour le traitement standard. Le tableau 34 résume les critères principaux d'efficacité pour la population avec un TPS \geq 50 %. La courbe de Kaplan-Meier pour l'OS pour la population avec un TPS \geq 50 % est représentée en Figure 29.

Tableau 34 : Efficacité du pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines chez les patients atteints de CETEC avec un TPS ≥ 50 % précédemment traités par une chimiothérapie à base de sels de platine dans KEYNOTE-040

Critère	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines n = 64	Traitement standard* n = 65
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	41 (64 %)	56 (86 %)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,53 (0,35 – 0,81)	
Valeur de p [‡]	0,001	
Médiane en mois (IC 95 %)	11,6 (8,3 – 19,5)	6,6 (4,8 – 9,2)
PFS[§]		
Nombre (%) de patients avec événement	52 (81 %)	58 (89 %)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,58 (0,39 – 0,86)	
Valeur de p [‡]	0,003	
Médiane en mois (IC 95 %)	3,5 (2,1 – 6,3)	2,1 (2,0 – 2,4)
Taux (%) à 6 mois (IC 95 %)	40,1 (28,1 – 51,9)	17,1 (8,8 – 27,7)
Taux de réponse objective[§]		
ORR % (IC 95 %)	26,6 (16,3 – 39,1)	9,2 (3,5 – 19,0)
Valeur de p [¶]	0,0009	
Réponse complète	5 %	2 %
Réponse partielle	22 %	8 %
Maladie stable	23 %	23 %
Durée de réponse^{§,#}		
Médiane en mois (intervalle)	Non atteint (2,7 – 13,8+)	6,9 (4,2 – 18,8)
Nombre (% ^b) de patients avec durée ≥ 6 mois	9 (66 %)	2 (50 %)

* Méthotrexate, docétaxel, ou cétuximab

[†] Hazard ratio (pembrolizumab comparé au traitement standard) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

[‡] Valeur de p unilatérale sur la base du test de Log rank

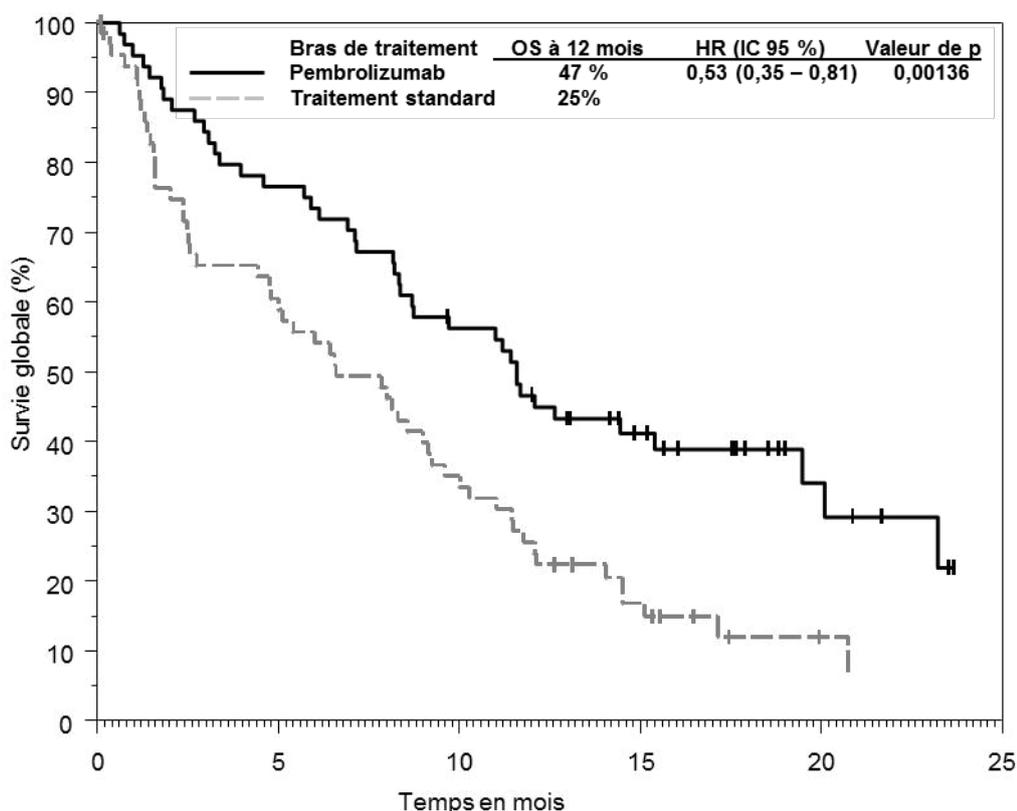
[§] Evalué en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1

[¶] Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen

[#] Sur la base des patients ayant une meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

^b Sur la base de l'estimation de Kaplan Meier

Figure 29 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (TPS ≥ 50 %) dans KEYNOTE-040



Nombre à risque	Temps en mois					
	0	5	10	15	20	25
Pembrolizumab :	64	49	35	19	7	1
Traitement standard:	65	38	22	9	2	0

Carcinome à cellules rénales

KEYNOTE-426 : Etude contrôlée du traitement en association à l'axitinib chez les patients atteints d'un CCR naïfs de traitement

L'efficacité de pembrolizumab en association à l'axitinib a été étudiée dans KEYNOTE-426, une étude randomisée, multicentrique, en ouvert, contrôlée par traitement actif, réalisée chez des patients atteints d'un CCR avancé avec une composante à cellules claires, quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1 et les groupes de risque de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). L'étude excluait les patients atteints d'une maladie auto-immune ou ceux dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur. La randomisation était stratifiée selon les groupes de risque (favorable *versus* intermédiaire *versus* défavorable) et la région géographique (Amérique du Nord *versus* Europe de l'Ouest *versus* « reste du monde »). Les patients étaient randomisés (1:1) dans l'un des bras de traitement suivants :

- pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines par voie intraveineuse en association à l'axitinib 5 mg par voie orale, deux fois par jour. Une augmentation de la dose d'axitinib à 7 mg deux fois par jour était autorisée chez les patients qui toléraient l'axitinib 5 mg deux fois par jour pendant 2 cycles consécutifs de traitement (c'est-à-dire 6 semaines) sans aucun effet indésirable > Grade 2 lié à l'axitinib et avec une pression artérielle bien contrôlée à ≤ 150/90 mm Hg. Une augmentation de la dose d'axitinib à 10 mg deux fois par jour était autorisée en utilisant les mêmes critères. L'axitinib pouvait être arrêté ou réduit à 3 mg deux fois par jour puis 2 mg deux fois par jour pour prendre en charge la toxicité.
- sunitinib 50 mg par voie orale, une fois par jour pendant 4 semaines, suivi de 2 semaines de fenêtre thérapeutique.

Le traitement par pembrolizumab et axitinib a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST v1.1 telle que déterminée en aveugle par une revue centralisée indépendante ou confirmée par l'investigateur, toxicité inacceptable, ou bien pour pembrolizumab une durée maximale de 24 mois.

L'administration de pembrolizumab et axitinib était autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. L'évaluation tumorale était réalisée à l'inclusion, après randomisation à la semaine 12 puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54 et ensuite toutes les 12 semaines.

Un total de 861 patients a été randomisé. Les caractéristiques de la population de l'étude étaient : âge médian de 62 ans (de 26 à 90 ans) ; 38 % âgés de 65 ans ou plus ; 73 % d'hommes ; 79 % de type caucasien et 16 % de type asiatique ; 80 % avaient un Score de Performance Karnofsky (SPK) de 90-100 et 20 % avaient un SPK de 70-80 ; la répartition des patients par groupe de risque IMDC était : 31 % favorable, 56 % intermédiaire et 13 % défavorable.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS (tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la durée de réponse, tel qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS (HR 0,53 ; IC 95 % : 0,38 – 0,74 ; valeur de $p = 0,00005$) et de la PFS (HR 0,69 ; IC 95 % : 0,56 – 0,84 ; valeur de $p = 0,00012$) chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en association par rapport au sunitinib lors de son analyse intermédiaire prédéfinie. Le tableau 35 résume les critères clés d'efficacité et les figures 30 et 31 représentent les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS, basées sur l'analyse finale avec un suivi médian de 37,7 mois.

Tableau 35 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-426

Critère d'évaluation	Pembrolizumab Axitinib n = 432	Sunitinib n = 429
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	193 (45 %)	225 (52 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	45,7 (43,6 - ND)	40,1 (34,3 - 44,2)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,73 (0,60 - 0,88)	
Valeur de p [†]	0,00062	
PFS[‡]		
Nombre (%) de patients avec événement	286 (66 %)	301 (70 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	15,7 (13,6 - 20,2)	11,1 (8,9 - 12,5)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,68 (0,58 - 0,80)	
Valeur de p [†]	< 0,00001	
Taux de réponse objective		
ORR [§] % (IC 95%)	60 (56 - 65)	40 (35 - 44)
Réponse complète	10 %	3 %
Réponse partielle	50 %	36 %
Valeur de p [¶]	< 0,0001	
Durée de réponse		
Médiane en mois (intervalle)	23,6 (1,4+ - 43,4+)	15,3 (2,3 - 42,8+)
Nombre (% [#]) de patients avec durée ≥ 30 mois	87 (45 %)	29 (32 %)

* Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

† Valeur de p nominale sur la base du test de Log rank stratifié

‡ Evalué en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1

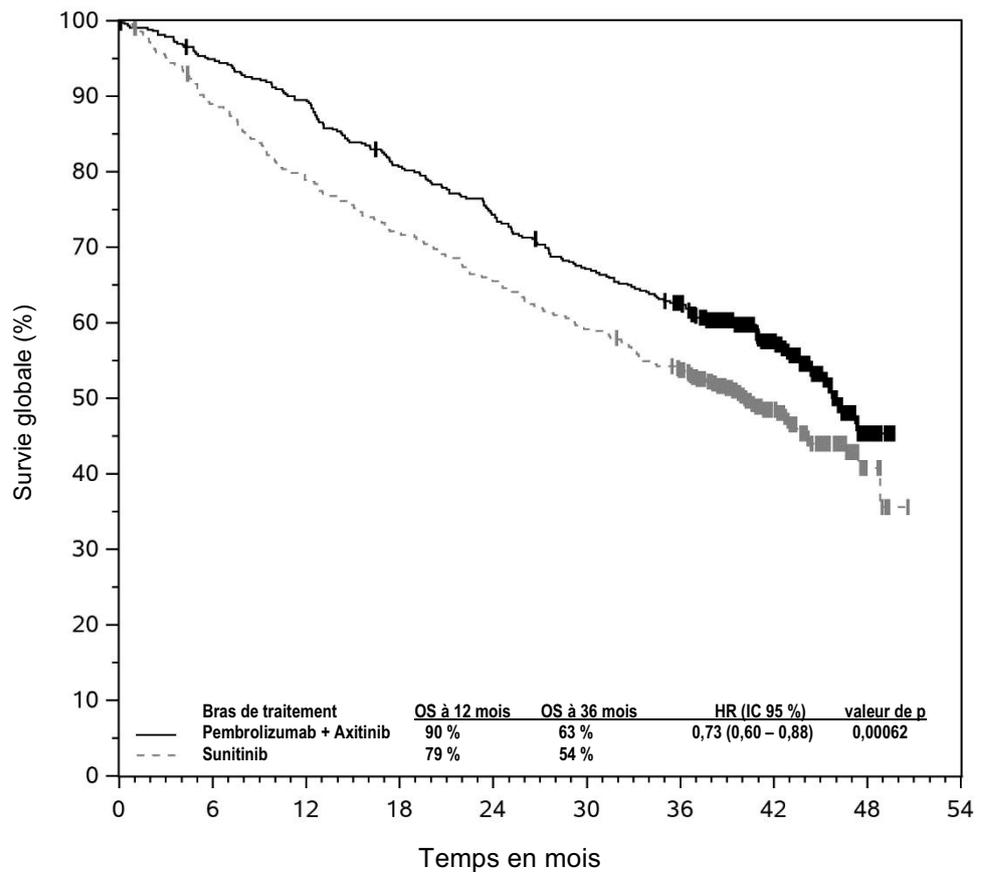
§ Sur la base des patients ayant une meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

¶ Valeur de p nominale sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par groupe de risque IMDC et par région géographique. Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie de l'ORR (durée de suivi médiane de 12,8 mois), une supériorité statistiquement significative a été atteinte pour l'ORR en comparant pembrolizumab plus axitinib avec sunitinib Valeur de p < 0,0001.

Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier

ND = non disponible

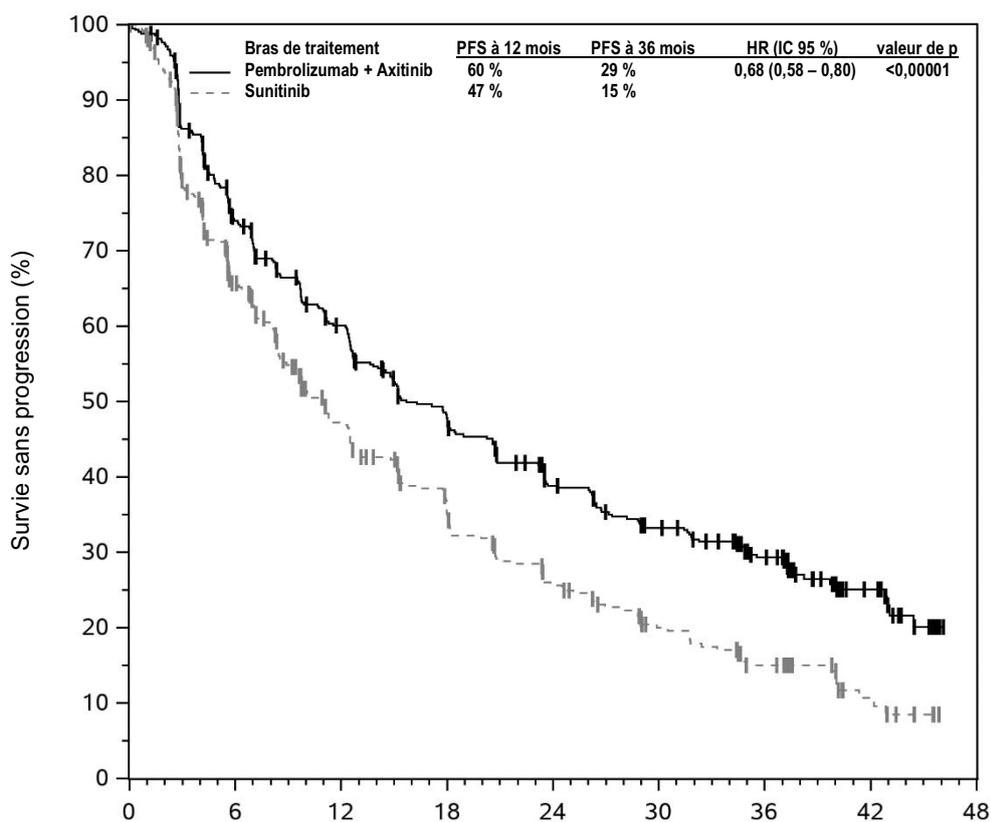
Figure 30 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-426 (population en intention de traiter)



Nombre à risque

Pembrolizumab + Axitinib	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Sunitinib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

Figure 31 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-426 (population en intention de traiter)



Nombre à risque	Temps en mois								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Pembrolizumab + Axitinib	432	298	233	180	136	110	80	28	0
Sunitinib	429	244	155	107	72	47	28	10	0

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées dans KEYNOTE-426 chez les patients qui avaient une tumeur exprimant PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 1 [association pembrolizumab/axitinib : n = 243 (56 %) vs. sunitinib : n = 254 (59 %)] et CPS < 1 [association pembrolizumab/axitinib : n = 167 (39 %) vs. sunitinib : n = 158 (37 %)]. Des bénéfices en OS et PFS ont été observés quel que soit le niveau d'expression de PD-L1.

L'étude KEYNOTE-426 n'a pas été conçue pour évaluer l'efficacité des sous-groupes individuels.

Le tableau 36 résume les critères d'efficacité selon les groupes de risque IMDC sur la base de l'analyse finale de l'OS à un suivi médian de 37,7 mois.

Tableau 36 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-426 par groupe de risque IMDC

Critère*	Pembrolizumab + Axitinib n = 432	Sunitinib n = 429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
OS	OS à 12 mois, % (IC 95 %)		OS HR (IC 95 %)
Favorable	95,6 (90,5 – 98,0)	94,6 (89,0 – 97,4)	1,17 (0,76 – 1,80)
Intermédiaire	90,7 (86,2 – 93,8)	77,6 (71,8 – 82,3)	0,67 (0,52 – 0,86)
Défavorable	69,6 (55,8 – 79,9)	45,1 (31,2 – 58,0)	0,51 (0,32 – 0,81)
PFS	Médiane (IC 95 %), mois		PFS HR (IC 95 %)
Favorable	20,7 (15,2 – 28,9)	17,8 (12,5 – 20,7)	0,76 (0,56 – 1,03)
Intermédiaire	15,3 (12,5 – 20,8)	9,7 (8,0 – 12,4)	0,69 (0,55 – 0,86)
Défavorable	4,9 (2,8 – 12,4)	2,9 (2,7 – 4,2)	0,53 (0,33 – 0,84)
ORR confirmé	% (IC 95 %)		Différence ORR, % (IC 95 %)
Favorable	68,8 (60,4 – 76,4)	50,4 (41,5 – 59,2)	18,5 (6,7 – 29,7)
Intermédiaire	60,5 (54,0 – 66,8)	39,8 (33,7 – 46,3)	20,7 (11,8 – 29,2)
Défavorable	39,3 (26,5 – 53,2)	11,5 (4,4 – 23,4)	27,7 (11,7 – 42,8)

* n (%) pour les groupes de risque favorable, intermédiaire et défavorable pour pembrolizumab/axitinib vs. sunitinib étaient : 138 (32 %) vs. 131 (31 %) ; 238 (55 %) vs. 246 (57 %) ; 56 (13 %) vs. 52 (12 %), respectivement.

KEYNOTE-581 (CLEAR) : Etude contrôlée du traitement en association au lenvatinib chez des patients atteints d'un CCR naïfs de traitement

L'efficacité de pembrolizumab en association au lenvatinib a été évaluée dans KEYNOTE-581 (CLEAR), une étude multicentrique, en ouvert, randomisée conduite chez 1 069 patients atteints d'un CCR avancé avec un contingent à cellules claires comprenant d'autres composantes histologiques telles que sarcomatoïdes et papillaires, en traitement de première ligne. Les patients ont été inclus quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1. L'étude excluait les patients atteints d'une maladie auto-immune active ou ceux dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur. La randomisation était stratifiée selon la région géographique (Amérique du Nord versus Europe de l'Ouest versus « reste du monde ») et les groupes pronostiques du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorable versus intermédiaire versus défavorable).

Les patients ont été randomisés (1 : 1 : 1) dans l'un des bras de traitement suivants :

pembrolizumab 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à 24 mois en association au lenvatinib 20 mg par voie orale, une fois par jour.

lenvatinib 18 mg par voie orale, une fois par jour en association à l'évérolimus 5 mg par voie orale, une fois par jour.

sunitinib 50 mg par voie orale, une fois par jour pendant 4 semaines, suivi d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie telle que déterminée par l'investigateur et confirmée en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1.

L'administration de pembrolizumab avec le lenvatinib était autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Pembrolizumab a été poursuivi pendant 24 mois maximum ; cependant, le traitement par lenvatinib pouvait être poursuivi au-delà de 24 mois. Une évaluation du statut tumoral a été réalisée à l'inclusion, puis toutes les 8 semaines.

Parmi la population étudiée (355 patients dans le bras pembrolizumab associé au lenvatinib et 357 dans le bras sunitinib), les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 62 ans (de 29 à 88 ans), 41 % âgés de 65 ans ou plus ; 74 % d'hommes ; 75 % de type Caucasiens, 21 % de type Asiatiques, 1 % de type Noirs et

2 % d'autres origines ethniques ; 17 % et 83 % des patients avaient un score de Karnofsky à l'inclusion de 70 à 80 et 90 à 100, respectivement ; la répartition des patients par catégories de risque IMDC était de 33 % favorables, 56 % intermédiaires et 10 % défavorables, et par groupes pronostiques MSKCC était de 27 % favorables, 64 % intermédiaires et 9 % défavorables. La maladie métastatique était présente chez 99 % des patients et la maladie localement avancée était présente chez 1 %. Les sites les plus fréquents de métastases chez les patients étaient les poumons (69 %), les ganglions lymphatiques (46 %) et les os (26 %).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la PFS basée sur une évaluation en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. Les critères secondaires clés d'évaluation de l'efficacité incluaient l'OS et l'ORR. L'étude a démontré des améliorations statistiquement significatives de la PFS (HR 0,39 ; IC à 95 % 0,32-0,49 ; valeur de $p < 0,0001$), de l'OS (HR 0,66 ; IC à 95 % 0,49-0,88 ; valeur de $p 0,0049$) et de l'ORR (71 % ; [IC à 95 % 66-76] versus 36 % ; [IC à 95 % 31-41] ; valeur de $p < 0,0001$) chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en association au lenvatinib par rapport au bras sunitinib lors de l'analyse intermédiaire pré-définie avec une durée médiane de suivi de la survie de 26,5 mois et une durée médiane de traitement par pembrolizumab plus lenvatinib de 17,0 mois. L'analyse primaire de l'OS n'a pas été ajustée pour tenir compte des traitements ultérieurs.

Les résultats d'efficacité de KEYNOTE 581 (CLEAR) lors de l'analyse finale pré-définie dans le protocole avec une durée médiane de suivi de 49,4 mois sont résumés dans le tableau 37 et les figures 32 et 33. Les résultats de la PFS étaient cohérents entre les sous-groupes prédéfinis, les groupes pronostiques MSKCC et le statut d'expression tumorale de PD-L1. Les résultats d'efficacité selon le groupe pronostique MSKCC sont résumés dans le tableau 38.

Tableau 37 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-581 (CLEAR)

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines et Lenvatinib n = 355	Sunitinib n = 357
PFS*		
Nombre (%) de patients avec événement	207 (58 %)	214 (60 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	23,9 (20,8 – 27,7)	9,2 (6,0 – 11,0)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,47 (0,38 – 0,57)	
Valeur de p [‡]	< 0,0001	
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	149 (42 %)	159 (45 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	53,7 (48,7 - NA)	54,3 (40,9 - NA)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,79 (0,63 – 0,99)	
Valeur de p [‡]	0,0424	
Taux de réponse objective		
ORR [§] % (IC 95%)	71 % (66,6 - 76,0)	37 % (31,7 - 41,7)
Réponse complète	18 %	5 %
Réponse partielle	53 %	32 %
Valeur de p [¶]	< 0,0001	
Durée de réponse[#]		
Médiane en mois (intervalle)	26,7 (1,64+ - 55,92+)	14,7 (1,64+ - 54,08+)

* L'analyse primaire de la PFS comprenait une censure des nouveaux traitements anticancéreux. Les résultats de la PFS avec et sans censure des nouveaux traitements anticancéreux étaient cohérents.

† Sur la base du modèle Cox proportional hazard stratifié

‡ Valeur de p nominale, bilatérale basée sur le test de log rank stratifié

§ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

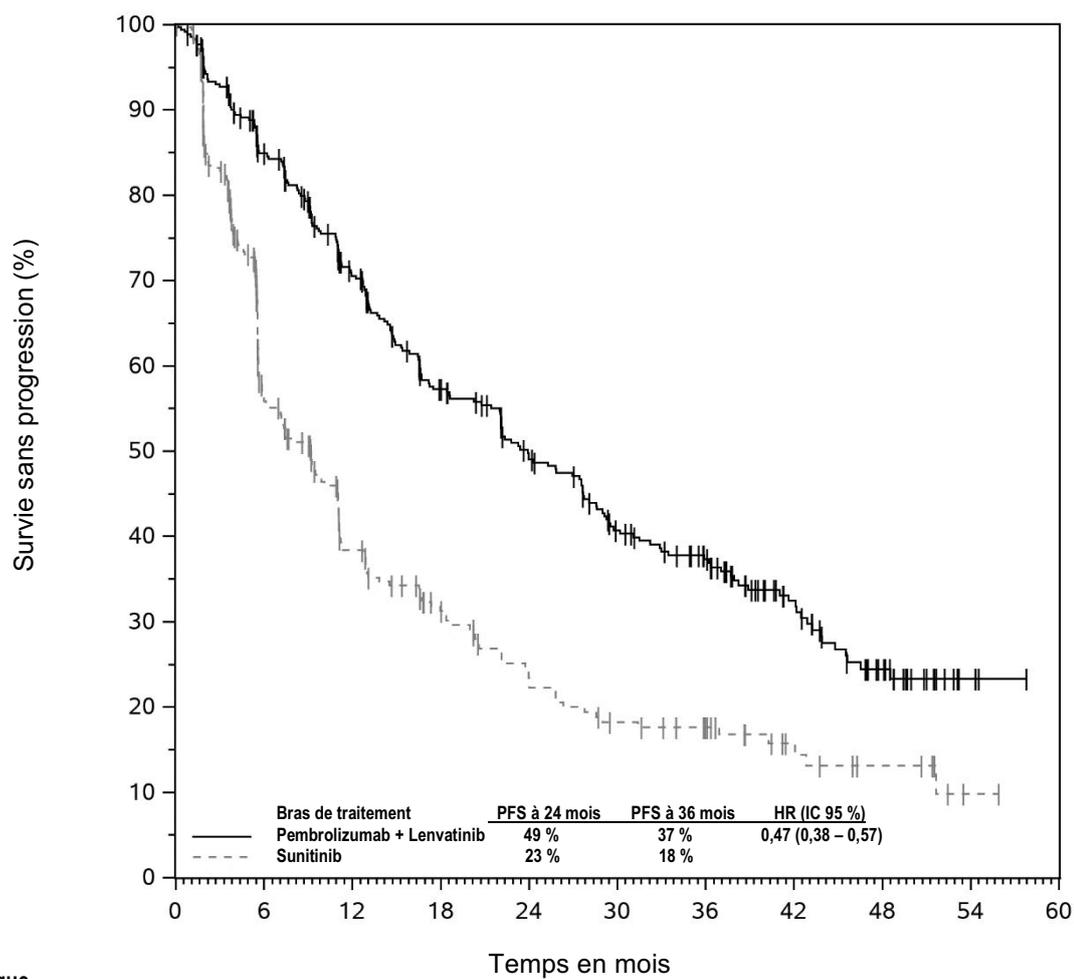
¶ Valeur de p nominale bilatérale basée sur le test de Cochran Mantel Haenszel (CMH) stratifié. Lors de l'analyse finale précédemment pré-définie de l'ORR (durée médiane de suivi de 17,3 mois), une supériorité statistiquement significative a été obtenue pour l'ORR comparant pembrolizumab plus lenvatinib versus sunitinib, (odds ratio : 3,84 [IC à 95 % : 2,81 - 5,26], valeur p < 0,0001).

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

NA = non atteint

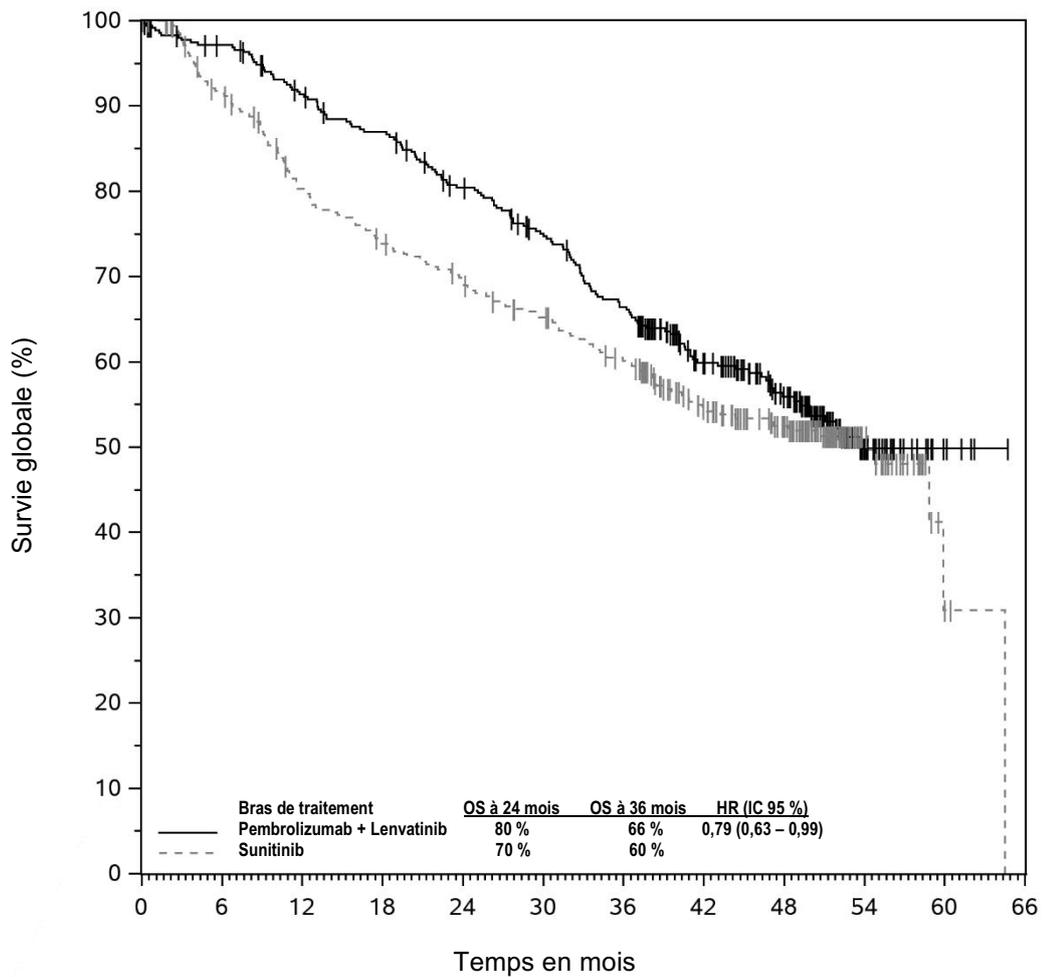
L'analyse finale de l'OS n'a pas été ajustée pour tenir compte des traitements ultérieurs, avec 195/357 (54,6 %) patients dans le bras sunitinib et 56/355 (15,8 %) patients dans le bras pembrolizumab plus lenvatinib recevant un traitement ultérieur anti-PD-1/PD-L1.

Figure 32 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-581 (CLEAR)



Nombre à risque	Temps en mois										
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Pembrolizumab + Lenvatinib	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitinib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

Figure 33 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-581 (CLEAR)



Nombre à risque	Temps en mois											
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumab + Lenvatinib	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Sunitinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

L'étude KEYNOTE-581 (CLEAR) n'avait pas la puissance pour évaluer l'efficacité des sous-groupes individuels.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées selon le groupe pronostique MSKCC.

Le tableau 38 résume les données d'efficacité selon le groupe pronostique MSKCC sur la base de l'analyse finale de l'OS à un suivi médian de 49,4 mois.

Tableau 38 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-581 (CLEAR) par groupe pronostique MSKCC

	Pembrolizumab + Lenvatinib (n = 355)		Sunitinib (n = 357)		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib
	Nombre de patients	Nombre d'évènements	Nombre de patients	Nombre d'évènements	
Survie sans progression (PFS) par une revue centralisée indépendante en aveugle*					PFS HR (IC 95 %)
Favorable	96	56	97	65	0,46 (0,32 - 0,67)
Intermédiaire	227	129	228	130	0,51 (0,40 - 0,65)
Défavorable	32	22	32	19	0,18 (0,08 - 0,42)
Survie globale (OS)*					OS HR (IC 95 %)
Favorable	96	27	97	31	0,89 (0,53 - 1,50)
Intermédiaire	227	104	228	108	0,81 (0,62 - 1,06)
Défavorable	32	18	32	20	0,59 (0,31 - 1,12)

* Suivi médian : 49,4 mois (cut-off des données – 31 juillet 2022)

KEYNOTE-B61 : Étude en ouvert de phase II à un seul bras

Des données supplémentaires sont disponibles issues de l'étude en ouvert de phase II à un seul bras KEYNOTE-B61 portant sur pembrolizumab (400 mg toutes les 6 semaines) en association au lenvatinib (20 mg une fois par jour) pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un CCR avancé ou métastatique avec une histologie non à cellules claires (n = 158), dont 59 % papillaire, 18 % chromophile, 4 % de translocation, 1 % médullaire, 13 % non classifiée et 6 % autre. L'ORR était de 50,6 % (IC à 95 % : 42,6 – 58,7) et la durée médiane de réponse était de 19,5 mois (IC à 95 % : 15,3 – NA).

KEYNOTE-564 : Etude contrôlée versus placebo pour le traitement adjuvant des patients avec un carcinome à cellules rénales (CCR) résecqué

L'efficacité de pembrolizumab a été évaluée en tant que traitement adjuvant d'un CCR dans KEYNOTE-564, une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo chez 994 patients présentant un risque accru de récurrence défini comme un risque intermédiaire-élevé ou élevé, ou qui présentaient un stade M1 sans signe de maladie (NED). La catégorie de risque intermédiaire-élevé comprenait : pT2 de Grade 4 ou avec des composantes sarcomatoïdes ; pT3 de tout Grade sans atteinte ganglionnaire (N0) ou métastases à distance (M0). La catégorie à haut risque comprenait : pT4 de tout Grade N0 et M0 ; tout pT et tout Grade avec atteinte ganglionnaire et M0. La catégorie M1 NED comprenait des patients atteints d'une maladie métastatique qui avaient subi une résection complète des lésions primaires et métastatiques. Les patients devaient avoir subi une néphrectomie partielle ou une néphrectomie totale (et une résection totale des lésions métastatiques des tissus mous, solides et isolées chez les participants M1 NED) avec des marges chirurgicales négatives ≥ 4 semaines avant la sélection. L'étude excluait les patients atteints d'une maladie auto-immune active ou dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur. Les patients atteints d'un CCR avec un contingent à cellules claires ont été randomisés (1:1) pour recevoir 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines (n = 496) ou un placebo (n = 498) pendant au maximum un an jusqu'à récurrence de la maladie ou toxicité inacceptable. La randomisation a été stratifiée selon le statut métastatique (M0, M1 NED) et au sein du groupe M0, sous-stratifiée selon le statut de performance ECOG (0,1) et la région géographique (États-Unis, hors États-Unis). A partir de la randomisation, les patients ont bénéficié d'une imagerie toutes les 12 semaines pendant les 2 premières années, puis toutes les 16 semaines de la 3ème à la 5ème année, puis toutes les 24 semaines les années suivantes.

Parmi les 994 patients, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 60 ans (de 25 à 84 ans), 33 % âgés de 65 ans ou plus ; 71 % d'hommes ; et 85 % avaient un statut de performance ECOG de 0 et 15 % un statut de performance ECOG de 1. Quatre-vingt-quatorze pour cent étaient N0 ; 83 % n'avaient pas de

composantes sarcomatoïdes ; 86 % étaient pT2 avec un Grade 4 ou des composantes sarcomatoïdes ou pT3 ; 8 % étaient pT4 ou avec une atteinte ganglionnaire ; et 6 % étaient M1 NED. Les caractéristiques à l'inclusion et les données démographiques étaient généralement comparables entre les bras pembrolizumab et placebo.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans maladie (DFS) évalué par l'investigateur. Le critère secondaire clé d'évaluation était l'OS. L'étude a démontré des améliorations statistiquement significatives de la DFS et de l'OS pour les patients randomisés dans le bras pembrolizumab par rapport au placebo. Lors de l'analyse intermédiaire pré-définie avec un suivi médian de 23,9 mois, le HR de la DFS était 0,68 (IC à 95 % 0,53-0,87 ; valeur de p = 0,0010). Les résultats d'efficacité avec un suivi médian de 55,8 mois sont résumés dans le Tableau 39 et les Figures 34 et 35.

Tableau 39 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-564

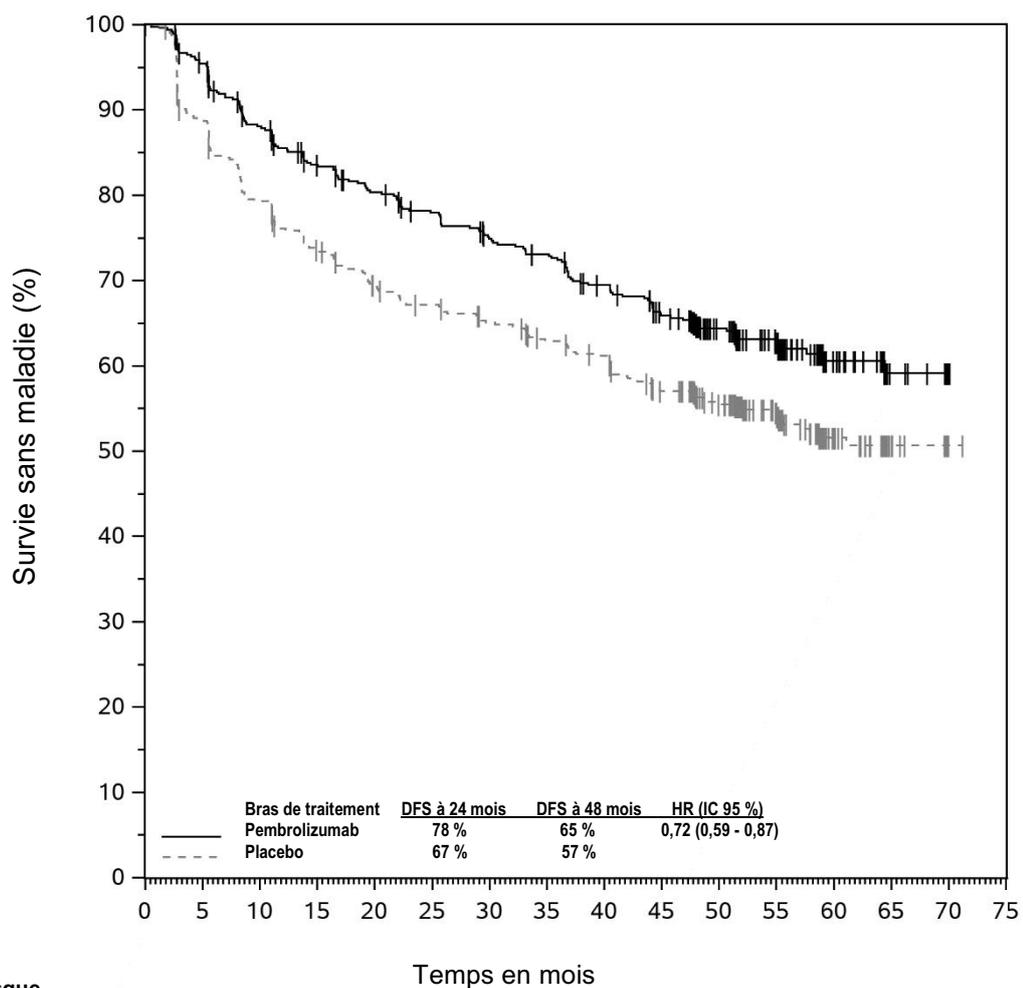
Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines n = 496	Placebo n = 498
DFS		
Nombre (%) de patients avec événement	174 (35 %)	224 (45 %)
Médiane en mois (IC 95%)	NA (NA - NA)	NA (54,9 - NA)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,72 (0,59 – 0,87)	
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	55 (11 %)	86 (17 %)
Médiane en mois (IC 95%)	NA (NA - NA)	NA (NA - NA)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,62 (0,44 - 0,87)	
Valeur de p [†]	0,0024	

* Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

† Valeur de P unilatérale sur la base du test de Log rank stratifié

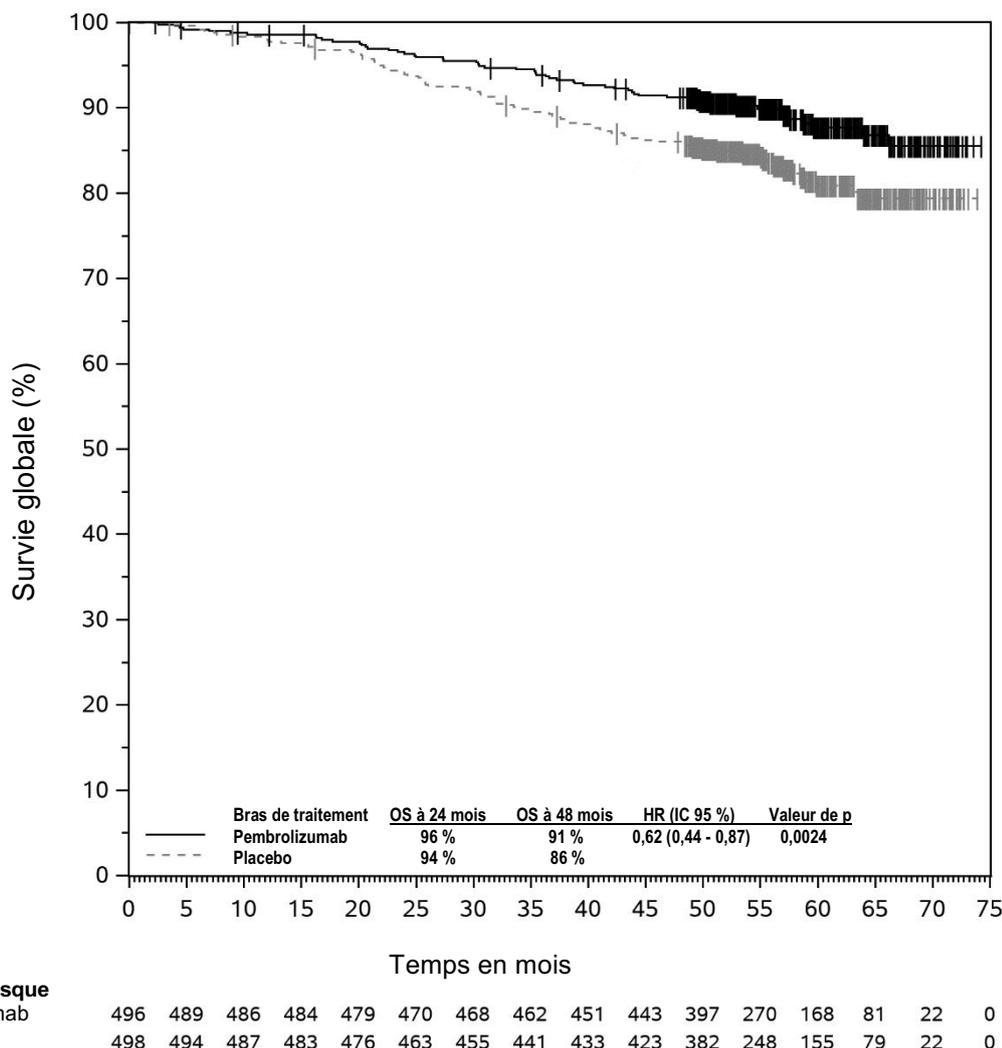
NA = non atteint

Figure 34 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans maladie par bras de traitement dans KEYNOTE-564 (population en intention de traiter)



Nombre à risque	Temps en mois															
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75
Pembrolizumab	496	458	416	388	370	355	337	327	307	284	221	160	65	19	5	0
Placebo	498	438	390	357	333	320	307	292	282	254	210	139	62	16	2	0

Figure 35 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-564 (population en intention de traiter)



Cancers MSI-H ou dMMR

Cancer colorectal

KEYNOTE-177 : Etude contrôlée chez les patients atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR naïfs de traitement au stade métastatique

L'efficacité du pembrolizumab a été étudiée dans KEYNOTE-177, une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée par traitement actif, ayant inclus des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique MSI-H ou dMMR non préalablement traité. Le statut tumoral MSI ou MMR (système de réparation des mésappariements de l'ADN/mismatch repair) a été déterminé localement par amplification en chaîne par polymérase (PCR) ou par IHC, respectivement. Les patients présentant une maladie auto-immune ou un état clinique nécessitant un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles.

Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir 200 mg de pembrolizumab par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ou une des chimiothérapies suivantes au choix de l'investigateur, administrées par voie intraveineuse toutes les 2 semaines :

- mFOLFOX6 (oxaliplatine, leucovorine et FU) ou mFOLFOX6 en association avec bévacizumab ou cétuximab : oxaliplatine 85 mg/m², leucovorine 400 mg/m² (ou lévoleucovorine 200 mg/m²), et FU 400 mg/m² en bolus le Jour 1, puis FU 2 400 mg/m² sur 46-48 heures. Bévacizumab 5 mg/kg de poids corporel le Jour 1 ou cétuximab 400 mg/m² lors de la première perfusion puis 250 mg/m² par semaine.
- FOLFIRI (irinotecan, leucovorine et FU) ou FOLFIRI en association avec bévacizumab ou cétuximab : irinotecan 180 mg/m², leucovorine 400 mg/m² (ou lévoleucovorine 200 mg/m²), et FU

400 mg/m² en bolus le Jour 1, puis FU 2 400 mg/m² sur 46-48 heures. Bévacicumab 5 mg/kg de poids corporel le Jour 1 ou cétuximab 400 mg/m² lors de la première perfusion puis 250 mg/m² par semaine.

Le traitement par pembrolizumab a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST v1.1 telle que déterminée par l'investigateur, ou toxicité inacceptable. Les patients traités par pembrolizumab sans progression de la maladie pouvaient être traités jusqu'à 24 mois. Une évaluation du statut tumoral était réalisée toutes les 9 semaines. Les patients randomisés pour recevoir la chimiothérapie pouvaient bénéficier de pembrolizumab au moment de la progression de la maladie.

Un total de 307 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir pembrolizumab (n = 153) ou une chimiothérapie (n = 154). Les caractéristiques de ces patients à l'inclusion étaient : âge médian de 63 ans (24 à 93 ans) ; 47 % âgés de 65 ans ou plus ; 50 % d'hommes ; 75 % de type caucasien et 16 % de type asiatique ; 52 % et 48 % avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1, respectivement. Statut mutationnel : 25 % BRAF V600E, 24 % KRAS/NRAS. Parmi les 143 patients traités par chimiothérapie, 56 % recevaient mFOLFOX6 avec ou sans bévacizumab ou cétuximab et 44 % recevaient FOLFIRI avec ou sans bévacizumab ou cétuximab.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS (telle qu'évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST v1.1) et l'OS. Les critères secondaires d'évaluation étaient l'ORR et la durée de réponse. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la PFS (HR 0,60 ; IC à 95 % 0,45-0,80 ; valeur de p 0,0002) pour les patients randomisés dans le bras pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie lors de l'analyse finale prédéfinie de la PFS. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le pembrolizumab et la chimiothérapie dans l'analyse finale de l'OS dans laquelle 60 % des patients qui avaient été randomisés pour recevoir une chimiothérapie avaient reçu en cross-over des traitements anti-PD-1/PD-L1 ultérieurs, y compris le pembrolizumab. Le tableau 40 résume les critères clés d'efficacité et les figures 36 et 37 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour la PFS et l'OS mises à jour sur la base de l'analyse finale avec un suivi médian de 38,1 mois (de 0,2 à 58,7 mois).

Tableau 40 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-177

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines n = 153	Chimiothérapie n = 154
PFS*		
Nombre (%) de patients avec événement	86 (56 %)	117 (76 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	16,5 (5,4 – 38,1)	8,2 (6,1– 10,2)
Hazard ratio† (IC 95 %)	0,59 (0,45 – 0,79)	
Value de p‡	0,0001	
OS§		
Nombre (%) de patients avec événement	62 (41 %)	78 (51 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	NA (49,2 – NA)	36,7 (27,6 – NA)
Hazard ratio† (IC 95 %)	0,74 (0,53 – 1,03)	
Valeur de p§	0,0359	
Taux de réponse objective		
ORR % (IC 95 %)	45 % (37,1 – 53,3)	33 % (25,8 – 41,1)
Réponse complète	13 %	4 %
Réponse partielle	32 %	29 %
Durée de réponse		
Médiane en mois (intervalle)	NA (2,3+ – 53,5+)	10,6 (2,8 – 48,3+)
% avec durée ≥ 24 mois¶	84 %	34 %

* Avec 12 mois de suivi supplémentaires après l'analyse finale pré-définie de la PFS

† Sur la base du modèle «Cox regression »

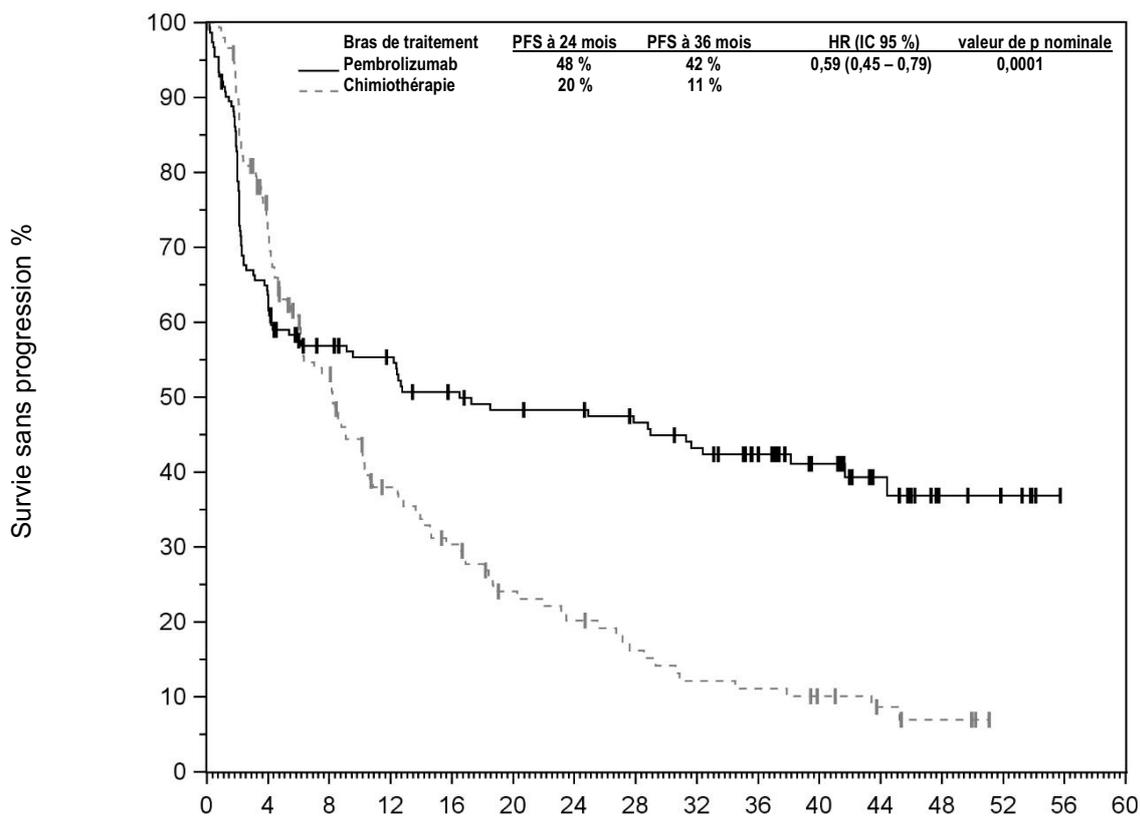
‡ La valeur de p est nominale.

§ Non statistiquement significatif après ajustement pour multiplicité

¶ Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier

NA = Non atteint

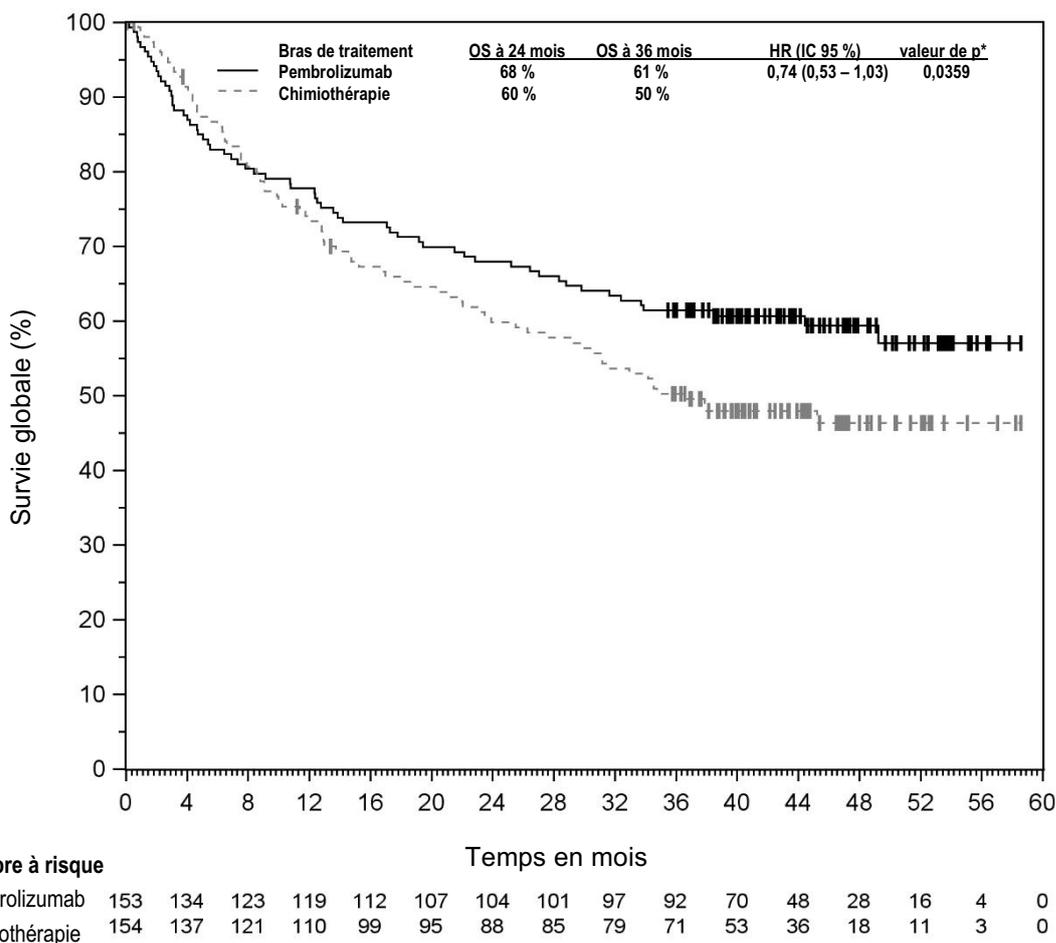
Figure 36 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-177 (population en intention de traiter)



Nombre à risque

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
Pembrolizumab	153	96	77	72	64	60	59	55	50	42	28	16	7	5	0	0
Chimiothérapie	154	101	69	45	35	25	21	16	12	11	8	5	3	0	0	0

Figure 37 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-177 (population en intention de traiter)



* Non statistiquement significatif après ajustement pour multiplicité

KEYNOTE-164 : Etude en ouvert chez les patients atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR non résecable ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur

L'efficacité du pembrolizumab a été étudiée dans KEYNOTE-164, une étude de phase II, multicentrique, non randomisée, en ouvert, multi cohortes, ayant inclus des patients atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR non résecable ou métastatique ayant progressé après un traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association à l'irinotécan et/ou l'oxaliplatine.

Les patients ont reçu 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Les patients cliniquement stables avec une preuve initiale de progression de la maladie pouvaient rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Les patients sans progression de leur maladie étaient traités jusqu'à 24 mois (jusqu'à 35 cycles). Une évaluation du statut tumoral était réalisée toutes les 9 semaines.

Parmi les 124 patients inclus dans KEYNOTE-164, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 56 ans (35 % âgés de 65 ans ou plus) ; 56 % d'hommes ; 68 % de type Caucasiens, 27 % de type Asiatiques, 41 % et 59 % avaient un statut de performance ECOG de 0 et 1, respectivement. Douze pour cent des patients présentaient des mutations BRAF et 36 % présentaient des mutations RAS ; 39 % et 34 % étaient indéterminés pour les mutations BRAF et RAS, respectivement. Quarante-vingt-dix-sept pour cent des patients avaient une maladie au stade M1 et 3 % avaient une maladie au stade M0 (localement avancé non résecable). Soixante-seize pour cent des patients ont reçu au moins 2 lignes de traitement antérieures.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ORR tel qu'évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante (BICR) utilisant RECIST 1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluaient la durée de réponse, la PFS et l'OS. La durée médiane de suivi en mois était de 37,3 (intervalle : 0,1 à 65,2). Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 41.

Tableau 41 : résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-164

Critère d'évaluation	n=124
Taux de réponse objective*	
ORR % (IC 95 %)	34 % (25,6 ; 42,9)
Réponse complète	10 %
Réponse partielle	24 %
Durée de réponse*	
Médiane en mois (intervalle)	NA (4,4 ; 58,5+)
% avec une durée \geq 36 mois [#]	92 %

* Sur la base des patients avec la meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmée

Sur la base de l'estimation Kaplan-Meier

+ Indique qu'il n'y pas de maladie évolutive au moment de la dernière évaluation de la maladie

NA = non atteint

Des réponses objectives ont été observées quel que soit le statut de mutation BRAF ou RAS.

Cancers non-colorectaux

KEYNOTE-158 : Etude en ouvert chez les patients atteints d'un cancer MSI-H ou dMMR de l'endomètre, de l'estomac, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résécable ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur

L'efficacité du pembrolizumab a été étudiée chez 355 patients atteints de tumeurs solides MSI-H ou dMMR non résécables ou métastatiques hors cancer colorectal, inclus dans une étude de phase II (KEYNOTE-158), multicentrique, non randomisée, en ouvert, incluant des patients atteints d'un cancer de l'endomètre, de l'estomac, de l'intestin grêle ou des voies biliaires. Le statut tumoral MSI ou MMR a été déterminé prospectivement par PCR ou IHC, respectivement.

Les patients ont reçu 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Les patients cliniquement stables avec une preuve initiale de progression de la maladie pouvaient rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Les patients sans progression de leur maladie étaient traités jusqu'à 24 mois (jusqu'à 35 cycles). Une évaluation du statut tumoral était réalisée toutes les 9 semaines pendant la première année, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Parmi les 83 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 64 ans (intervalle : 42 à 86) ; 46 % âgées de 65 ans ou plus ; 84 % de type caucasien, 6 % de type asiatique et 4 % de type noir ; et un statut de performance ECOG de 0 (46 %) et 1 (54 %). Quarante-vingt-dix-huit pour cent des patientes avaient une maladie au stade M1 et 2 % avaient une maladie au stade M0. Quarante-sept pour cent des patients ont reçu au moins 2 lignes de traitement antérieures.

Parmi les 51 patients atteints d'un cancer gastrique, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 67 ans (intervalle : 41 à 89) ; 57 % âgés de 65 ans ou plus ; 65 % d'hommes, 63 % de type caucasien, 28 % de type asiatique ; et un statut de performance ECOG de 0 (45 %) et 1 (55 %). Tous les patients avaient une maladie au stade M1. Quarante-cinq pour cent des patients ont reçu au moins 2 lignes de traitement antérieures.

Parmi les 27 patients atteints d'un cancer de l'intestin grêle, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 58 ans (intervalle : 21 à 77) ; 33 % âgés de 65 ans ou plus ; 63 % d'hommes, 81 % de type

caucasien, 11 % de type asiatique ; et un statut de performance ECOG de 0 (56 %) et 1 (44 %). Quarante-sept pour cent des patients avaient une maladie au stade M1 et 4 % avaient une maladie au stade M0. Trente-sept pour cent des patients ont reçu au moins 2 lignes de traitement antérieures. Tous les patients avaient une histologie tumorale d'adénocarcinome.

Parmi les 22 patients atteints d'un cancer des voies biliaires, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 61 ans (intervalle : 40 à 77) ; 41 % âgés de 65 ans ou plus ; 73 % d'hommes, 91 % de type caucasien, 9 % de type asiatique ; un statut de performance ECOG de 0 (45 %) et 1 (55 %) ; et 82 % avaient une maladie au stade M1 et 18 % avaient une maladie au stade M0. Quarante et un pour cent des patients ont reçu au moins 2 lignes de traitement antérieures.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ORR tel qu'évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante (BICR) utilisant RECIST 1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluaient la durée de réponse, la PFS et l'OS. La durée médiane de suivi en mois était de 21,9 (intervalle : 1,5 à 64,0) pour le cancer de l'endomètre, 13,9 (intervalle : 1,1 à 66,9) pour le cancer gastrique, 29,1 (4,2 à 67,7) pour le cancer de l'intestin grêle et 19,4 (intervalle : 1,1 à 60,8) pour le cancer des voies biliaires. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 42.

Tableau 42 : résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-158

Critère d'évaluation	Endomètre n = 83	Gastrique n = 51	Intestin grêle n = 27	Voies biliaires n = 22
Taux de réponse objective*				
ORR % (IC 95 %)	51 % (39,4 ; 61,8)	37 % (24,1 ; 51,9)	56 % (35,3 ; 74,5)	41 % (20,7 ; 63,6)
Réponse complète	16 %	14 %	15 %	14 %
Réponse partielle	35 %	24 %	41 %	27 %
Durée de réponse*				
Médiane en mois (intervalle)	NA (2,9 ; 60,4+)	NA (6,2 ; 63,0+)	NA (3,7+ ; 57,3+)	30,6 (6,2 ; 46,0+)
% avec durée ≥ 12 mois [#]	85 %	90 %	93 %	89 %
% avec durée ≥ 36 mois [#]	60 %	81 %	73 %	42 %

* Sur la base des patients avec la meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmée

[#] Sur la base de l'estimation Kaplan-Meier

+ Indique qu'il n'y pas de maladie évolutive au moment de la dernière évaluation de la maladie

NA = non atteint

Cancer de l'œsophage

KEYNOTE-590 : Étude contrôlée du traitement en association chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage naïfs de traitement

L'efficacité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie a été étudiée dans KEYNOTE-590, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la JOG (Siewert type I) localement avancé non résecable ou métastatique. Les patients atteints d'une maladie auto-immune active, dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur, ou les patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction oeso-gastrique HER-2 positif connu, étaient inéligibles pour l'étude. La randomisation était stratifiée selon l'histologie de la tumeur (carcinome épidermoïde vs adénocarcinome), la région géographique (Asie vs hors Asie) et le statut de performance ECOG (0 vs 1).

Les patients ont été randomisés (1 : 1) dans l'un des bras de traitement suivants :

- Pembrolizumab 200 mg le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines en association au cisplatine 80 mg/m² IV le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines jusqu'à six cycles et 5-FU 800 mg/m² IV par jour du Jour 1 au Jour 5 de chaque cycle de trois semaines, ou selon la norme locale pour l'administration de 5-FU.

- Placebo le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines en association au cisplatine 80 mg/m² IV le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines jusqu'à six cycles et 5-FU 800 mg/m² IV par jour du Jour 1 au Jour 5 de chaque cycle de trois semaines, ou selon la norme locale pour l'administration de 5-FU.

Le traitement par pembrolizumab ou chimiothérapie était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable ou une durée maximale de 24 mois. Si cliniquement stables, les patients randomisés pour recevoir le pembrolizumab étaient autorisés à continuer au-delà de la première progression de la maladie définie selon RECIST v1.1, jusqu'à ce que les premières preuves radiographiques de la progression de la maladie soient confirmées par une nouvelle imagerie réalisée au moins 4 semaines plus tard. Une évaluation du statut tumoral était réalisée toutes les 9 semaines.

Parmi les 749 patients de l'étude KEYNOTE-590, 383 (51 %) avaient des tumeurs qui exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 10 avec le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Les caractéristiques à l'inclusion de ces 383 patients étaient : âge médian de 63 ans (de 28 à 89 ans), 41 % âgés de 65 ans ou plus ; 82 % d'hommes ; 34 % de type Caucasien et 56 % de type Asiatique ; 43 % et 57 % avaient respectivement un statut de performance ECOG de 0 ou 1. Quatre-vingt-treize pour cent présentaient une maladie au stade M1. Soixante-quinze pour cent avaient une histologie tumorale de type carcinome épidermoïde et 25 % de type adénocarcinome.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS tels qu'évalués par l'investigateur selon RECIST 1.1 dans les populations avec une histologie épidermoïde, CPS \geq 10, et chez tous les patients. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS et de la PFS pour toutes les populations pré-définies de l'étude. Chez tous les patients randomisés dans le groupe pembrolizumab en association à une chimiothérapie, par rapport à la chimiothérapie, le HR de l'OS était de 0,73 (IC 95 %, 0,62 - 0,86) et le HR de la PFS était de 0,65 (IC 95 %, 0,55 - 0,76). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la durée de réponse, tel qu'évalués par l'investigateur selon RECIST 1.1. Le tableau 43 résume les critères clés d'efficacité de l'analyse pré-définie dans KEYNOTE-590, réalisée après un suivi médian de 13,5 mois (de 0,5 à 32,7 mois) chez les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 10. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS sont présentées dans les figures 38 et 39.

Tableau 43 : Résultats d'efficacité pour pembrolizumab plus chimiothérapie dans KEYNOTE-590 avec expression de PD-L1 (CPS ≥ 10)

Critère d'évaluation	Pembrolizumab Chimiothérapie à base de cisplatine 5-FU n = 186	Traitement standard* n = 197
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	124 (66,7 %)	165 (83,8 %)
Médiane en mois [†] (IC 95 %)	13,5 (11,1 – 15,6)	9,4 (8,0 – 10,7)
Hazard ratio [‡] (IC 95 %)	0,62 (0,49 – 0,78)	
Valeur de p [§]	< 0,0001	
PFS[¶]		
Nombre (%) de patients avec événement	140 (75,3 %)	174 (88,3 %)
Médiane en mois [†] (IC 95 %)	7,5 (6,2 – 8,2)	5,5 (4,3 – 6,0)
Hazard ratio [‡] (IC 95 %)	0,51 (0,41 – 0,65)	
Valeur de p [§]	< 0,0001	
Taux de réponse objective[¶]		
ORR [§] % (IC 95 %)	51,1 (43,7 – 58,5)	26,9 (20,8 – 33,7)
Réponse complète	5,9 %	2,5 %
Réponse partielle	45,2 %	24,4 %
Valeur de p [#]	< 0,0001	
Durée de réponse^{¶,b}		
Médiane en mois (intervalle)	10,4 (1,9 - 28,9+)	5,6 (1,5+ - 25,0+)
% avec durée ≥ 6 mois [†]	80,2 %	47,7 %
% avec durée ≥ 12 mois [†]	43,7 %	23,2 %
% avec durée ≥ 18 mois [†]	33,4 %	10,4 %

* Cisplatine et 5-FU

† Sur la base de l'estimation de Kaplan Meier

‡ Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

§ Valeur de p unilatérale sur la base du test de log-rank stratifié par région géographique (Asie versus le Reste du Monde) et histologie de la tumeur (Adénocarcinome versus Carcinome Epidermoïde) et indice de performance ECOG (0 versus 1)

¶ Évalué par l'investigateur selon RECIST 1.1

Valeur de p unilatérale pour les tests. H0 : différence en % = 0 versus H1 : différence en % > 0

b Meilleure réponse objective telle que réponse complète confirmée ou réponse partielle

Un total de 32 patients âgés de ≥ 75 ans avec un CPS PD-L1 ≥ 10 ont été inclus dans l'étude KEYNOTE-590 (18 dans le groupe pembrolizumab en association et 14 dans le groupe contrôle). Les données sur l'efficacité du pembrolizumab en association à la chimiothérapie sont trop limitées dans cette population de patients.

Figure 38 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-590 avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 10 %)

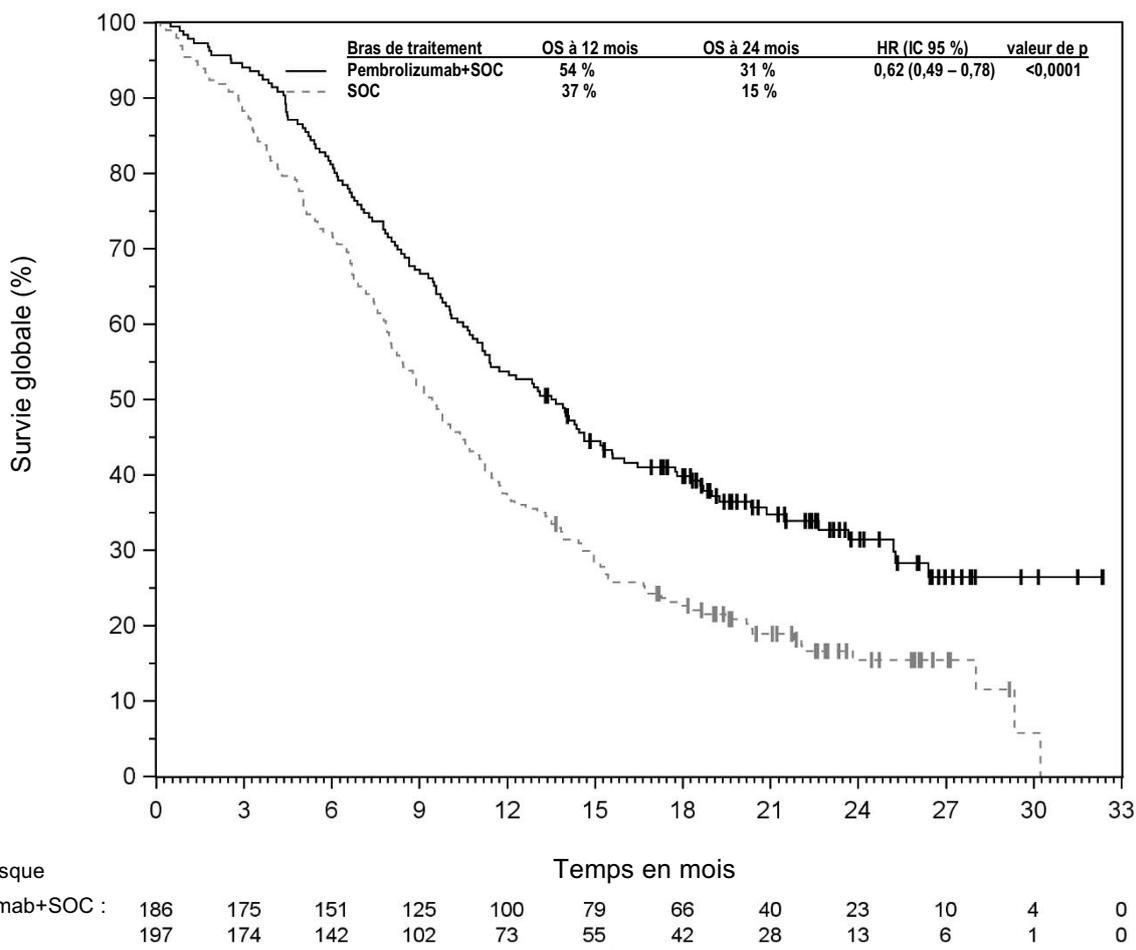
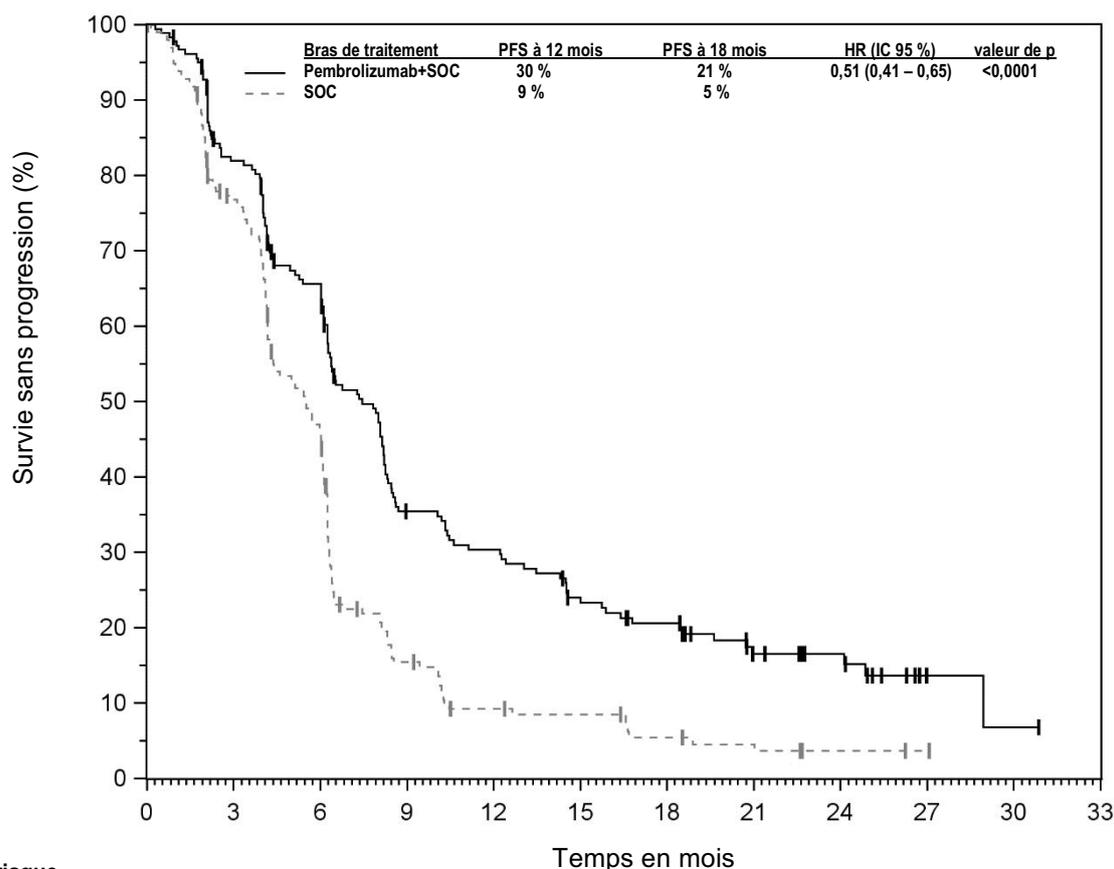


Figure 39 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-590 avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 10 %)



Nombre à risque

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab+SOC :	186	143	109	56	48	36	29	17	12	2	1	0
SOC :	197	145	85	26	14	12	7	5	2	1	0	0

Cancer du sein triple négatif

KEYNOTE-522 : Étude contrôlée du traitement néoadjuvant et adjuvant chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence

L'efficacité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant a été étudiée dans KEYNOTE-522, une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo. Si indiqué, les patients avaient reçu une radiothérapie adjuvante avant ou pendant le traitement adjuvant par pembrolizumab ou placebo. Les principaux critères d'éligibilité pour cette étude étaient les CSTN localement avancés, inflammatoires ou de stade précoce à haut risque de récurrence (taille tumorale > 1 cm mais ≤ 2 cm de diamètre avec atteinte ganglionnaire ou taille tumorale > 2 cm de diamètre indépendamment de l'atteinte ganglionnaire), quelle que soit l'expression tumorale de PD-L1. Les patients atteints d'une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents le traitement ou dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles pour l'étude. La randomisation était stratifiée selon le statut ganglionnaire (positif vs négatif), la taille de la tumeur (T1/T2 vs T3/T4) et le choix du carboplatine (administré toutes les 3 semaines vs chaque semaine). Les patients étaient randomisés (2:1) pour recevoir soit du pembrolizumab, soit du placebo en perfusion intraveineuse :

- Quatre cycles de pembrolizumab 200 mg ou de placebo toutes les 3 semaines en néoadjuvant le Jour 1 des cycles 1-4 du schéma thérapeutique en association au :
 - Carboplatine
 - ASC 5 mg/mL/min toutes les 3 semaines le Jour 1 des cycles 1-4 du schéma thérapeutique

Tableau 44 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-522

Critère d'évaluation	Pembrolizumab avec Chimiothérapie/Pembrolizumab	Placebo avec Chimiothérapie/Placebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n = 669	n = 333
Nombre de patients avec pCR	428	182
Taux (%) de pCR (IC 95 %)	64,0 (60,2 ; 67,6)	54,7 (49,1 ; 60,1)
Estimation (%) de la différence de traitement (IC 95 %)†	9,2 (2,8 ; 15,6)	
Valeur p‡	0,00221	
EFS	n = 784	n = 390
Nombre (%) de patients avec événement	123 (15,7 %)	93 (23,8 %)
Hazard ratio (IC 95 %)¶	0,65 (0,51 ; 0,83)	
OS^b	n = 784	n = 390
Nombre (%) de patients avec événement	115 (14,7 %)	85 (21,8 %)
Hazard ratio (IC 95 %)¶	0,66 (0,50 ; 0,87)	
Valeur p [#]	0,00150	

* Sur la base d'une analyse finale prédéfinie de la pCR (par rapport à un niveau de significativité de 0,0028)

† Basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par statut ganglionnaire, taille de la tumeur, et choix du carboplatine

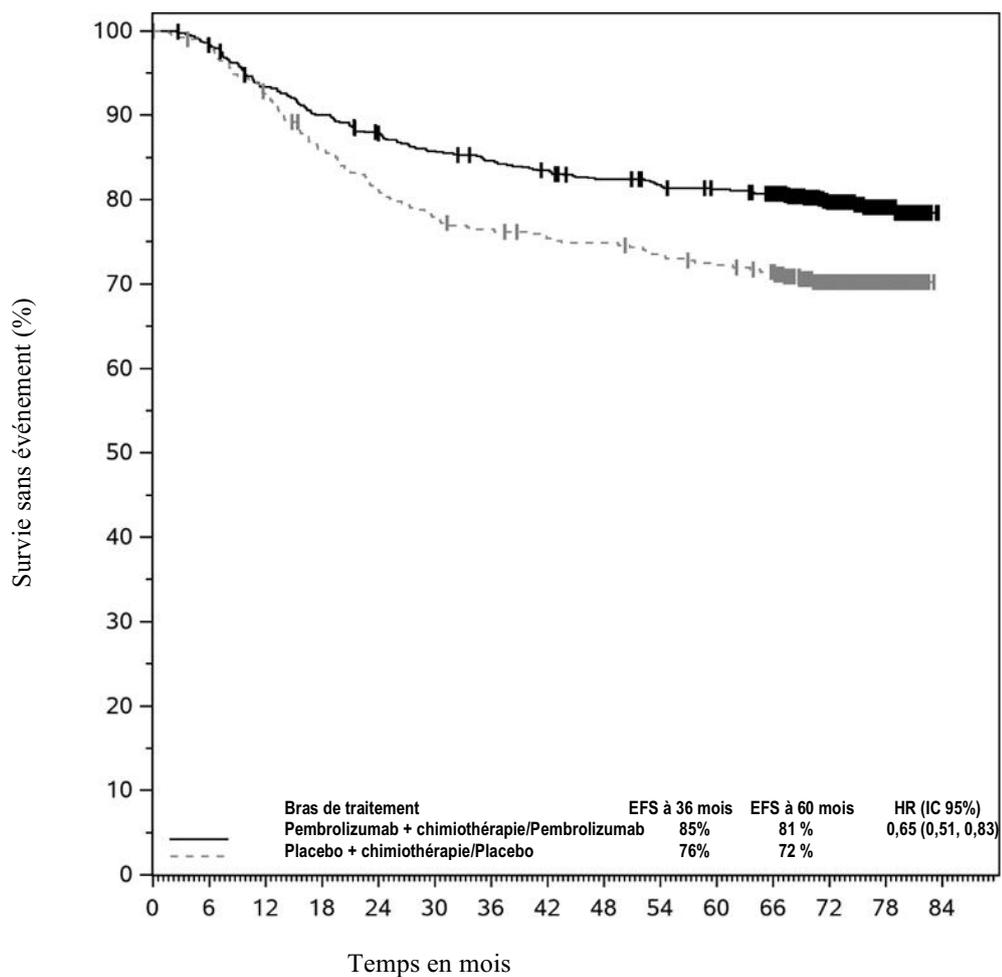
‡ Valeur de p unilatérale pour les tests. H0 : différence en % = 0 versus H1 : différence en % > 0

¶ Basé sur le modèle de régression de Cox avec la méthode d'Efron pour gérer les ex-aequo avec traitement comme covariable stratifiée par statut ganglionnaire, taille de la tumeur, et choix du carboplatine

^b Sur la base d'une analyse intermédiaire prédéfinie de l'OS (par rapport à un niveau de significativité de 0,00503)

Valeur de p unilatérale sur la base du test du log rank stratifié par statut ganglionnaire, taille de la tumeur, et choix du carboplatine

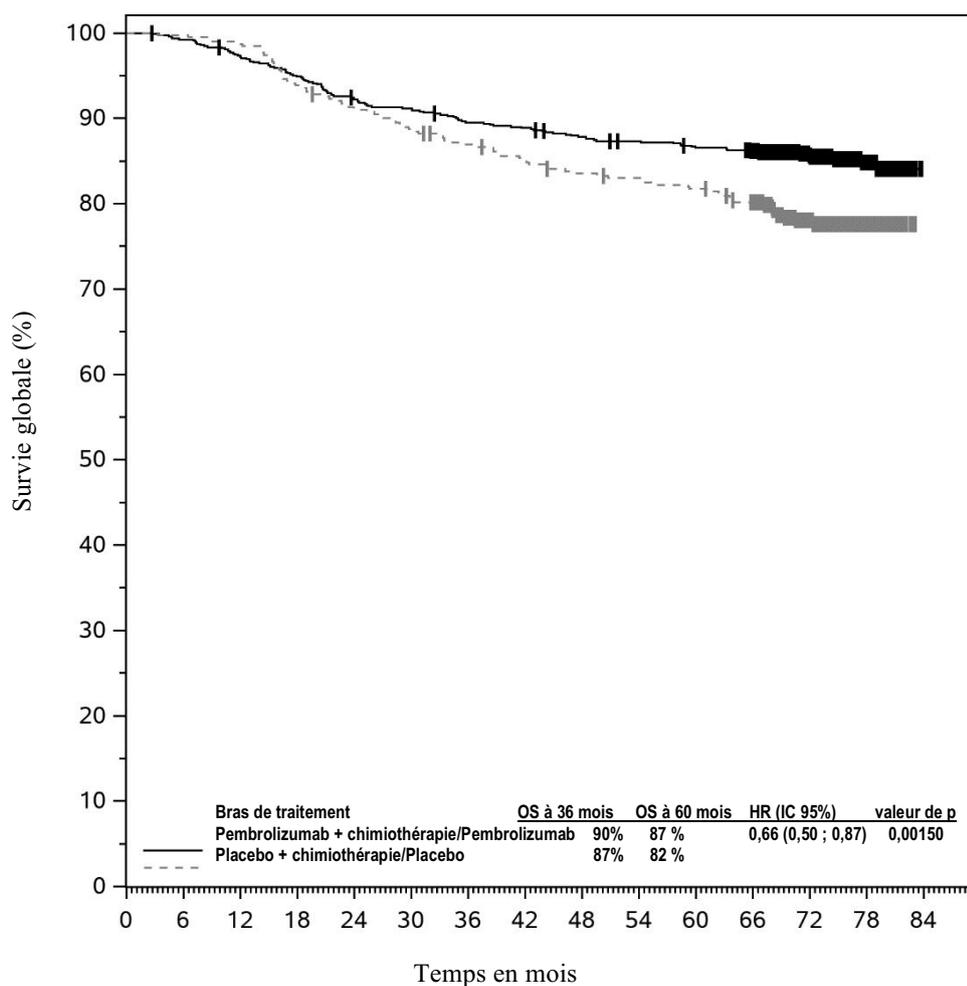
Figure 40 : Courbe de Kaplan Meier pour la survie sans événement par bras de traitement dans KEYNOTE-522 (population en intention de traiter)



Nombre à risque

Pembrolizumab + Chimiothérapie/Pembrolizumab	784	769	728	702	681	665	654	644	633	625	618	602	409	164	0
Placebo + Chimiothérapie/Placebo	390	382	358	330	312	300	293	287	285	278	273	264	178	76	0

Figure 41 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-522 (population en intention de traiter)



Nombre à risque

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Pembrolizumab + Chimiothérapie/Pembrolizumab	784	777	760	742	720	712	698	693	683	677	670	656	448	176	0
Placebo + Chimiothérapie/Placebo	390	389	385	366	354	345	336	328	321	318	313	300	199	82	0

KEYNOTE-355 : Étude contrôlée du traitement en association chez les patients atteints d'un CSTN non préalablement traités pour la maladie métastatique

L'efficacité du pembrolizumab en association au paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine et carboplatine a été étudiée dans KEYNOTE-355, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. Les principaux critères d'éligibilité étaient un CSTN localement récurrent non résécable ou métastatique, quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1, non préalablement traité par chimiothérapie au stade avancé. Les patients présentant une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents le traitement ou un état clinique nécessitant un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles. La randomisation était stratifiée selon la chimiothérapie (paclitaxel ou nab-paclitaxel vs gemcitabine et carboplatine), le statut d'expression tumorale de PD-L1 (CPS ≥ 1 vs CPS < 1) et le traitement antérieur par une chimiothérapie de la même classe au stade néoadjuvant (oui vs. non). Les patients ont été randomisés (2 : 1) dans l'un des bras de traitement par perfusion intraveineuse suivants :

- Pembrolizumab 200 mg le Jour 1 toutes les 3 semaines en association au nab-paclitaxel 100 mg/m² le Jour 1, 8 et 15 tous les 28 jours, ou au paclitaxel 90 mg/m² le Jour 1, 8 et 15 tous les 28 jours, ou à la gemcitabine 1 000 mg/m² et au carboplatine ASC 2 mg/mL/min le Jour 1 et 8 tous les 21 jours.

- Placebo le Jour 1 toutes les 3 semaines en association au nab-paclitaxel 100 mg/m² le Jour 1, 8 et 15 tous les 28 jours, ou au paclitaxel 90 mg/m² le Jour 1, 8 et 15 tous les 28 jours, ou à la gemcitabine 1 000 mg/m² et au carboplatine ASC 2 mg/mL/min le Jour 1 et 8 tous les 21 jours.

Le traitement par pembrolizumab ou placebo, tous deux en association à une chimiothérapie, était poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST 1.1 telle que déterminée par l'investigateur, toxicité inacceptable ou une durée maximale de 24 mois. La chimiothérapie pouvait se poursuivre selon le traitement standard. L'administration de pembrolizumab était autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à la Semaine 8, 16 et 24, et ensuite toutes les 9 semaines pendant la première année, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Parmi les 847 patients randomisées de l'étude KEYNOTE-355, 636 (75 %) avaient des tumeurs qui exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 1 et 323 (38 %) avaient une expression tumorale de PD-L1 avec un CPS \geq 10 avec le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Les caractéristiques à l'inclusion de ces 323 patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 10 comprenaient : âge médian de 53 ans (de 22 à 83 ans), 20 % âgés de 65 ans ou plus ; 100 % de femmes ; 69 % de type Caucasiens, 20 % de type Asiatiques et 5 % de type Noirs ; un statut de performance ECOG de 0 (61 %) et 1 (39 %) ; 67 % étaient en post-ménopause ; 3 % avaient des antécédents de métastases cérébrales ; et 20 % présentaient un intervalle sans maladie < 12 mois.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS telle qu'évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1 et l'OS. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la durée de réponse, tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la PFS lors de son analyse intermédiaire prédéfinie (HR 0,65 ; IC 95 % 0,49-0,86; valeur de p 0,0012) et de l'OS lors de l'analyse finale chez les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 10, randomisés dans le bras pembrolizumab en association avec la chimiothérapie par rapport au placebo en association avec la chimiothérapie. Le tableau 45 résume les critères clés d'efficacité et les figures 42 et 43 représentent les courbes de Kaplan-Meier pour la PFS et l'OS, basées sur l'analyse finale avec un temps de suivi médian de 20,2 mois (intervalle : 0,3 à 53,1 mois) pour les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 10.

Tableau 45 : Résultats d'efficacité chez les patients avec CPS \geq 10 dans KEYNOTE-355

Critère d'évaluation	Pembrolizumab avec chimiothérapie* n = 220	Placebo avec chimiothérapie* n = 103
PFS[†]		
Nombre (%) de patients avec événement	144 (65 %)	81 (79 %)
Hazard ratio [‡] (IC 95 %)	0,66 (0,50 – 0,88)	
Valeur de p [§]	0,0018	
Médiane en mois (IC 95 %)	9,7 (7,6 – 11,3)	5,6 (5,3 – 7,5)
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	155 (70 %)	84 (82 %)
Hazard ratio [‡] (IC 95 %)	0,73 (0,55 – 0,95)	
Valeur de p [¶]	0,0093	
Médiane en mois (IC 95 %)	23,0 (19,0 – 26,3)	16,1 (12,6 – 18,8)
Taux de réponse objective[†]		
ORR % (IC 95 %)	53 % (46 - 59)	41 % (31 - 51)
Réponse complète	17 %	14 %
Réponse partielle	35 %	27 %
Durée de réponse[†]		
Médiane en mois (intervalle)	12,8 (1,6+ - 45,9+)	7,3 (1,5 – 46,6+)
% de patients avec durée \geq 6 mois [#]	82 %	60 %
% de patients avec durée \geq 12 mois [#]	56 %	38 %

* Chimiothérapie : paclitaxel, nab-paclitaxel, ou gemcitabine et carboplatine

[†] Évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1

[‡] Basé sur le modèle de régression de Cox avec la méthode d'Efron pour gérer les ex-aequo avec traitement comme covariable stratifiée par chimiothérapie dans l'étude (taxane vs. gemcitabine et carboplatine) et traitement antérieur par une chimiothérapie de la même classe au stade néoadjuvant (oui vs. non)

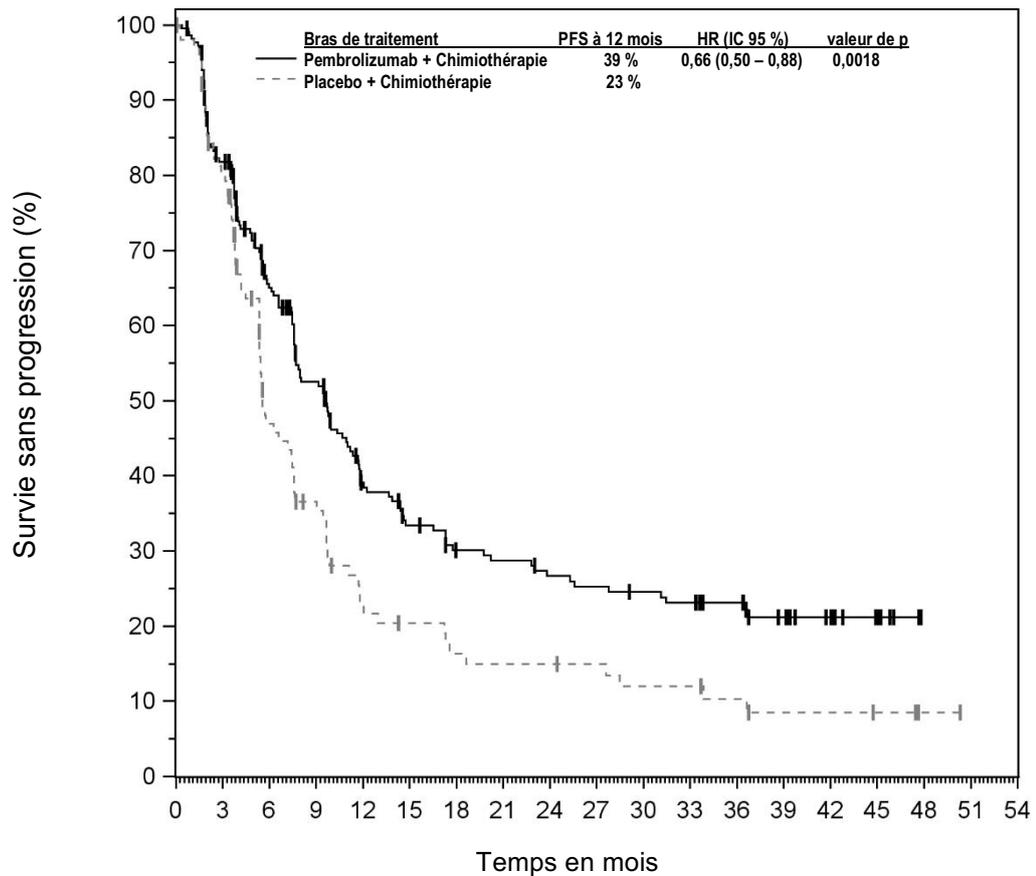
[§] Valeur de p nominale sur la base du test de log-rank stratifié par chimiothérapie dans l'étude (taxane vs gemcitabine et carboplatine) et traitement antérieur par une chimiothérapie de la même classe au stade néoadjuvant (oui vs. non). Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie de la PFS (durée de suivi médiane de 19,2 mois), une supériorité statistiquement significative a été atteinte pour la PFS en comparant pembrolizumab/chimiothérapie avec placebo/chimiothérapie Valeur de p de 0,0012.

[¶] Valeur de p unilatérale basée sur un test du log-rank stratifié par chimiothérapie dans l'étude (taxane vs gemcitabine et carboplatine) et traitement antérieur par une chimiothérapie de la même classe au stade néoadjuvant (oui vs non). Les résultats de l'OS ont atteint la limite d'efficacité prédéfinie de 0,0113 pour la significativité statistique.

[#] A partir de la méthode du produit limite (Kaplan-Meier) pour les données censurées

⁺ Indique qu'il n'y a pas de maladie évolutive au moment de la dernière évaluation de la maladie

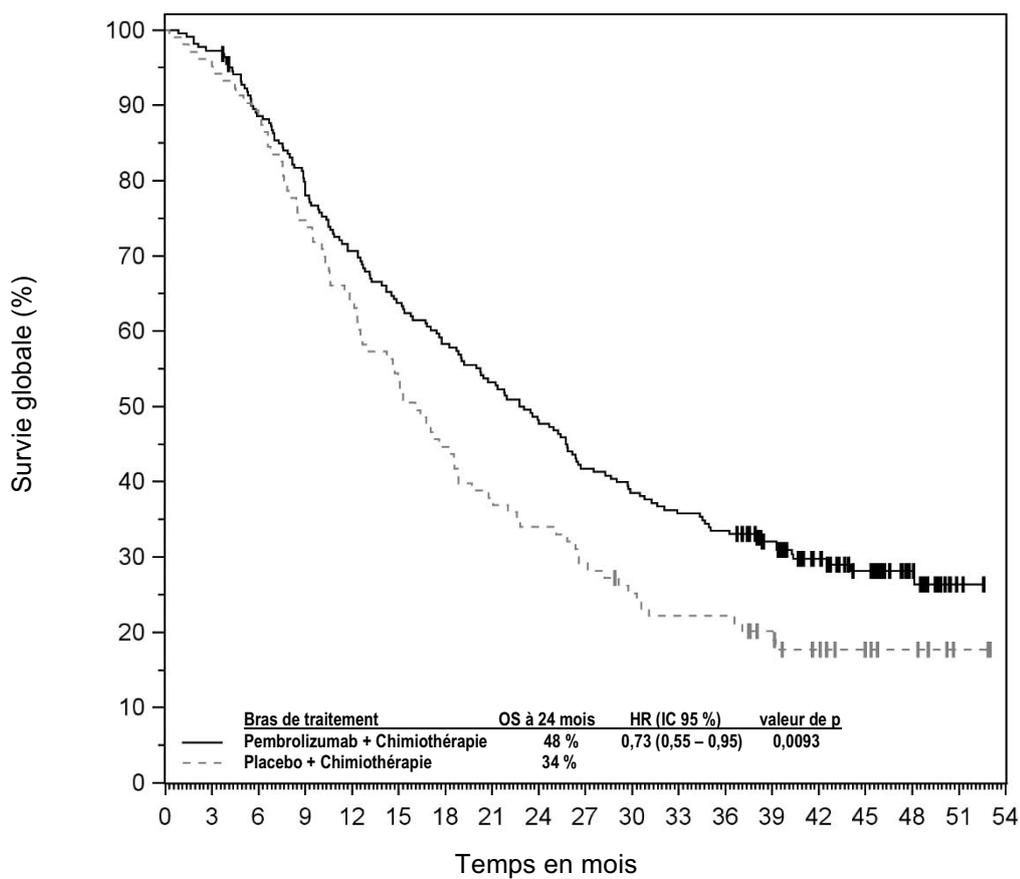
Figure 42 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 10 %) dans KEYNOTE-355



Nombre à risque

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Pembrolizumab + Chimiothérapie	220	173	122	95	63	52	44	42	38	36	34	32	27	19	13	6	0	0	0
Placebo + Chimiothérapie	103	80	41	30	18	15	12	11	11	10	8	8	6	4	4	3	1	0	0

Figure 43 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS \geq 10 %) dans KEYNOTE-355



Nombre à risque

Pembrolizumab + Chimiothérapie	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
Placebo + Chimiothérapie	103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

Cancer de l'endomètre

KEYNOTE-868 (NRG-GY018) : Étude contrôlée du traitement en association chez les patientes atteintes d'un CE avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant

L'efficacité du pembrolizumab en association au paclitaxel et au carboplatine a été évaluée dans KEYNOTE-868 (NRG-GY018), une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez 810 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, y compris celles atteintes de tumeurs dMMR et pMMR. Les patientes n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur ou avaient reçu une chimiothérapie antérieure au stade adjuvant. Les patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante antérieure étaient éligibles si leur intervalle sans chimiothérapie était d'au moins 12 mois. Les patientes atteintes d'un sarcome de l'endomètre, y compris un carcinosarcome ou les patientes présentant une maladie auto-immune active ou un état clinique nécessitant un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles. La randomisation a été stratifiée selon le statut MMR, le statut de performance ECOG (0 ou 1 vs. 2) et la chimiothérapie adjuvante antérieure. Les patientes ont été randomisées (1:1) dans l'un des bras de traitement suivants :

- Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines, paclitaxel 175 mg/m² et carboplatine ASC 5 mg/mL/min pendant 6 cycles, puis pembrolizumab 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à 14 cycles.
- Placebo toutes les 3 semaines, paclitaxel 175 mg/m² et carboplatine ASC 5 mg/mL/min pendant 6 cycles, puis placebo toutes les 6 semaines jusqu'à 14 cycles.

Tous les médicaments à l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse le Jour 1 de chaque cycle de traitement. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou un

maximum de 20 cycles (jusqu'à environ 24 mois). Les patientes atteintes d'une maladie mesurable présentant une maladie stable ou une réponse partielle définie par RECIST à la fin du cycle 6 ont été autorisées à continuer de recevoir du paclitaxel et du carboplatine avec pembrolizumab ou placebo pendant 10 cycles au maximum tel que déterminé par l'investigateur. L'évaluation du statut tumoral a été réalisée toutes les 9 semaines pendant les 9 premiers mois, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Parmi les 810 patientes randomisées, 222 (27 %) avaient un statut tumoral dMMR et 588 (73 %) avaient un statut tumoral pMMR.

Les caractéristiques de la population dMMR étaient : âge médian de 66 ans (intervalle : 37 à 86), 55 % âgées de 65 ans ou plus ; 79 % de type Caucasiens, 9 % de type Noir et 3 % de type Asiatique ; 5 % de type Hispanique ou Latino-Américain ; 64 % avaient un statut de performance ECOG de 0, 33 % avaient un statut de performance ECOG de 1 et 3 % avaient un statut de performance ECOG de 2 ; 61 % présentaient une maladie récidivante et 39 % présentaient une maladie nouvellement diagnostiquée ou persistante ; 5 % avaient reçu une chimiothérapie adjuvante antérieure et 43 % avaient reçu une radiothérapie antérieure. Les sous-types histologiques étaient le carcinome endométrioïde (24 % de grade 1, 43 % de grade 2 et 14 % de grade 3), l'adénocarcinome non spécifique (NOS : Not Otherwise Specified) (11 %) et autre (8 %, y compris dédifférencié/indifférencié, séreux et épithélial mixte).

Les caractéristiques de la population pMMR étaient : âge médian de 66 ans (intervalle : 29 à 94), 54 % âgées de 65 ans ou plus ; 72 % de type Caucasiens, 16 % de type Noir et 5 % de type Asiatique ; 6 % de type Hispanique ou Latino-Américain ; 67 % avaient un statut de performance ECOG de 0, 30 % avaient un statut de performance ECOG de 1 et 3 % avaient un statut de performance ECOG de 2 ; 56 % présentaient une maladie récidivante et 44 % présentaient une maladie nouvellement diagnostiquée ou persistante ; 26 % avaient reçu une chimiothérapie adjuvante antérieure et 41 % avaient reçu une radiothérapie antérieure. Les sous-types histologiques étaient le carcinome endométrioïde (17 % de grade 1, 19 % de grade 2 et 16 % de grade 3), séreux (26 %), adénocarcinome NOS (10 %), carcinome à cellules claires (7 %) et autre (5 %, y compris épithélial mixte et dédifférencié/indifférencié).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la PFS telle qu'évaluée par l'investigateur selon RECIST 1.1 dans les populations dMMR et pMMR. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluaient l'OS, l'ORR et la durée de réponse dans les populations dMMR et pMMR. L'étude a démontré des améliorations statistiquement significatives de la PFS chez les patientes randomisées dans le bras pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport au placebo en association à la chimiothérapie dans les populations dMMR et pMMR. La durée médiane de suivi était de 13,6 mois (intervalle : 0,6 à 39,4 mois) et de 8,7 mois (intervalle : 0,1 à 37,2 mois) à la fois dans les populations dMMR et pMMR, respectivement. Le critère d'évaluation de l'OS n'a pas été formellement évalué dans le cadre du contrôle de multiplicité. Les résultats de l'OS n'étaient pas matures. Les résultats d'efficacité par statut MMR sont résumés dans le Tableau 46. Les courbes de Kaplan-Meier pour la PFS par statut MMR sont présentées dans les Figures 44 et 45, respectivement.

Tableau 46 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Critère d'évaluation	Population dMMR		Population pMMR	
	Pembrolizumab avec chimiothérapie* n = 110	Placebo avec chimiothérapie* n = 112	Pembrolizumab avec chimiothérapie* n = 294	Placebo avec chimiothérapie* n = 294
PFS				
Nombre (%) de patients avec événement	29 (26 %)	60 (54 %)	95 (32 %)	138 (47 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	NA (30,7 - NA)	8,3 (6,5 - 12,3)	13,1 (10,6 - 19,5)	8,7 (8,4 - 11,0)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,34 (0,22 - 0,53)		0,57 (0,44 - 0,74)	
Valeur de p [‡]	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Nombre (%) de patientes avec événement	10 (9 %)	17 (15 %)	45 (15 %)	54 (18 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	28,0 (21,4 - NA)	27,4 (19,5 - NA)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,55 (0,25 - 1,19)		0,79 (0,53 - 1,17)	
Taux de réponse objective				
Nombre de participantes ayant une maladie mesurable à l'inclusion	n = 95	n = 95	n = 220	n = 235
ORR [¶] % (IC 95%)	78 % (68 - 86)	69 % (59 - 79)	61 % (55 - 68)	51 % (45 - 58)
Durée de réponse				
Médiane en mois (intervalle)	NA (0,0+ - 33,0+)	4,4 (0,0+ - 32,8+)	7,1 (0,0+ - 32,8+)	6,4 (0,0+ - 20,1+)

* Chimiothérapie (paclitaxel et carboplatine)

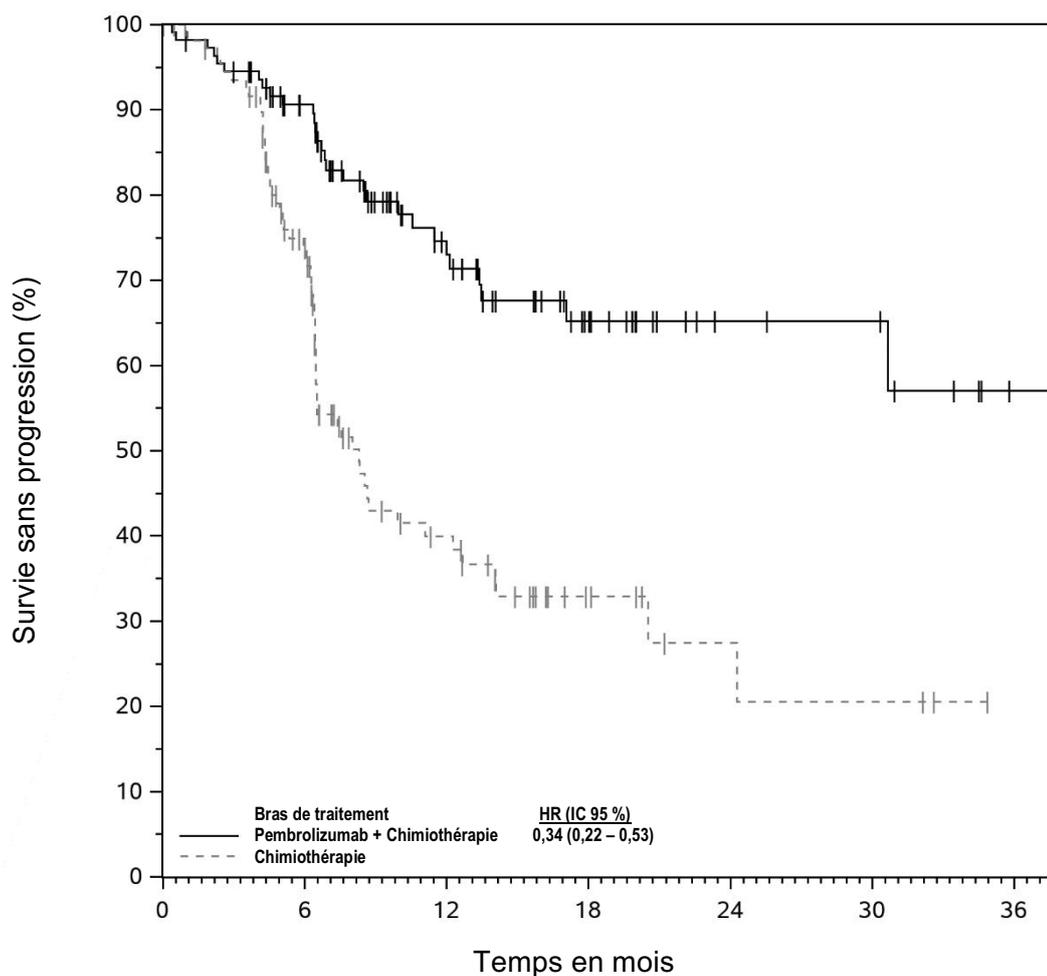
† Sur la base du modèle Cox proportional hazard stratifié

‡ Valeur de p unilatérale sur la base du test de Log rank stratifié (par rapport à une limite alpha de 0,00207 pour dMMR et 0,00116 pour pMMR)

¶ Réponse : Meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

NA = non atteint

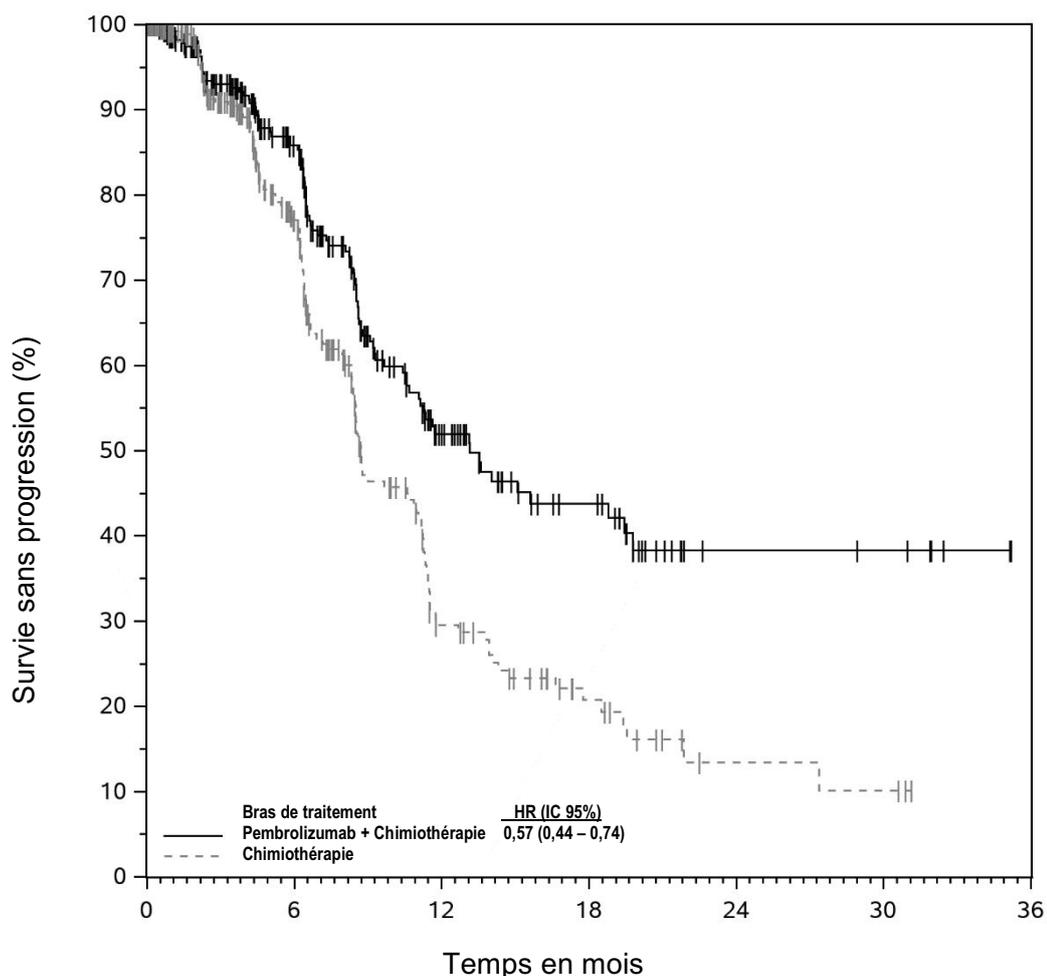
Figure 44 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans KEYNOTE-868 (NRG-GY018) dans la population dMMR



Nombre à risque

	0	6	12	18	24	30	36
Pembrolizumab + Chimiothérapie	110	85	45	24	10	9	2
Chimiothérapie	112	69	25	9	4	3	0

Figure 45 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans KEYNOTE-868 (NRG-GY018) dans la population pMMR



Nombre à risque

	0	6	12	18	24	30	36
Pembrolizumab + Chimiothérapie	294	162	57	29	7	6	0
Chimiothérapie	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775 : Étude contrôlée du traitement en association chez les patientes atteintes d'un CE avancé préalablement traitées par chimiothérapie systémique

L'efficacité du pembrolizumab en association au lenvatinib a été évaluée dans KEYNOTE-775, une étude randomisée, multicentrique, en ouvert, contrôlée versus traitement actif, réalisée chez des patientes atteintes d'un CE avancé préalablement traitées par au moins une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine reçue quel que soit le stade, y compris néoadjuvant et adjuvant. Les participantes peuvent avoir reçu jusqu'à 2 thérapies à base de sels de platine au total, à condition que l'une d'entre elles ait été administrée dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant. L'étude a exclu les patientes atteintes d'un sarcome de l'endomètre, d'un carcinosarcome, d'une fistule préexistante de Grade ≥ 3 , d'une pression artérielle (PA) non contrôlée ($> 150/90$ mmHg), d'une atteinte ou d'un événement cardiovasculaire significatif au cours des 12 derniers mois, ou des patientes atteintes d'une maladie auto-immune active ou dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur. La randomisation a été stratifiée selon le statut MMR (dMMR ou pMMR [mismatch repair proficient]) à l'aide d'un test IHC validé. La strate pMMR a ensuite été stratifiée selon le statut de performance ECOG, de la région géographique et des antécédents de radiothérapie pelvienne. Les patientes ont été randomisées (1 : 1) dans l'un des bras de traitement suivants :

- pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines par voie intraveineuse en association au lenvatinib 20 mg par voie orale, une fois par jour.
- au choix de l'investigateur composé soit de doxorubicine 60 mg/m² toutes les 3 semaines, soit de paclitaxel 80 mg/m² par semaine, 3 semaines de traitement/1 semaine d'arrêt .

Le traitement par pembrolizumab et lenvatinib a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST v1.1 telle que déterminée en aveugle par une revue centralisée indépendante, toxicité inacceptable, ou, pour pembrolizumab, une durée maximale de 24 mois. L'administration du traitement à l'étude était autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique pour la patiente et que le traitement était toléré. Un total de 121/411 (29 %) des patientes traitées par pembrolizumab et lenvatinib ont poursuivi le traitement à l'étude au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST. La durée médiane du traitement post-progression était de 2,8 mois. Une évaluation du statut tumoral était réalisée toutes les 8 semaines.

Un total de 827 patientes ont été incluses et randomisées pour recevoir pembrolizumab en association au lenvatinib (n = 411) ou au choix de l'investigateur : doxorubicine (n = 306) ou paclitaxel (n = 110). Les caractéristiques de ces patientes à l'inclusion étaient : âge médian de 65 ans (30 à 86 ans) ; 50 % âgées de 65 ans ou plus ; 61 % de type Caucasiens, 21 % de type Asiatiques et 4 % de type Noirs ; statut de performance ECOG de 0 (59 %) ou 1 (41 %) et 84 % avec le statut tumoral pMMR et 16 % avec le statut tumoral dMMR. Les sous-types histologiques étaient le carcinome endométrioïde (60 %), séreux (26 %), carcinome à cellules claires (6 %), mixte (5 %) et autre (3 %). Toutes les 827 patientes ont reçu un traitement systémique antérieur pour le CE : 69 % en avaient reçu un, 28 % en avaient reçu deux et 3 % avaient reçu au moins trois traitements systémiques antérieurs. 37 % des patientes n'ont reçu qu'un traitement néoadjuvant ou adjuvant antérieur.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS (tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluaient l'ORR, tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. Lors de l'analyse intermédiaire pré-définie avec un suivi médian de 11,4 mois (de 0,3 à 26,9 mois), l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS et de la PFS. L'analyse finale pré-définie de l'OS avec environ 16 mois de suivi supplémentaire à partir de l'analyse intermédiaire (durée de suivi médiane globale de 14,7 mois [de 0,3 à 43,0 mois]) a été réalisée sans ajustement de multiplicité. Les résultats d'efficacité par sous-groupes MMR étaient concordants avec les résultats globaux de l'étude. Les résultats de la PFS, de l'ORR et de la durée de réponse lors de l'analyse intermédiaire et les résultats de l'OS lors de l'analyse finale sont résumés dans le tableau 47. Les courbes de Kaplan-Meier pour les analyses finales de l'OS et intermédiaires de la PFS sont présentées dans les figures 46 et 47, respectivement.

Tableau 47 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-775

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 toutes les 3 semaines Lenvatinib n = 411	Chimiothérapie* n = 416
OS		
Nombre (%) de patientes avec événement	276 (67 %)	329 (79 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	18,7 (15,6 – 21,3)	11,9 (10,7 – 13,3)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,65 (0,55 – 0,77)	
Valeur de p ^b	< 0,0001	
PFS^b		
Nombre (%) de patientes avec événement	281 (68 %)	286 (69 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	7,2 (5,7 – 7,6)	3,8 (3,6 – 4,2)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,56 (0,47 – 0,66)	
Valeur de p [‡]	< 0,0001	
Taux de réponse objective^b		
ORR [§] % (IC 95 %)	32 % (27 – 37)	15 % (11 – 18)
Réponse complète	7 %	3 %
Réponse partielle	25 %	12 %
Valeur de p [¶]	< 0,0001	
Durée de réponse^b		
Médiane en mois [#] (intervalle)	14,4 (1,6+ – 23,7+)	5,7 (0,0+ – 24,2+)

* Doxorubicine ou Paclitaxel

† Sur la base du modèle Cox regression stratifié

b Valeur de p nominale unilatérale pour l'analyse finale basée sur un test de Log rank stratifié. Lors de l'analyse intermédiaire pré-définie de l'OS avec un suivi médian de 11,4 mois (de 0,3 à 26,9 mois), une supériorité statistiquement significative a été obtenue pour l'OS en comparant l'association de pembrolizumab et lenvatinib à la chimiothérapie (HR : 0,62 ; [IC 95 % : 0,51-0,75] ; Valeur de p < 0,0001)

^B Lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie

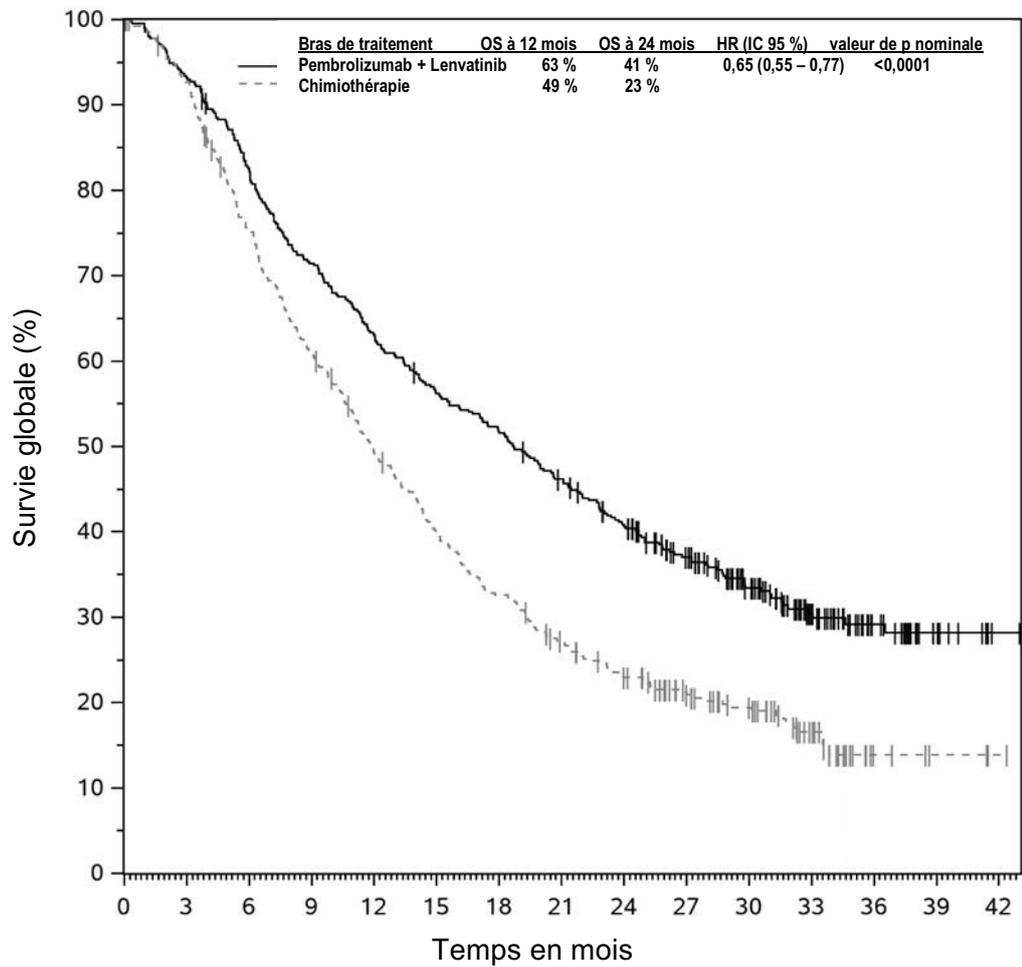
‡ Valeur de p unilatérale sur la base du test de Log rank stratifié

§ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

¶ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par statut MMR, statut de performance ECOG, région géographique et antécédents de radiothérapie pelvienne

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

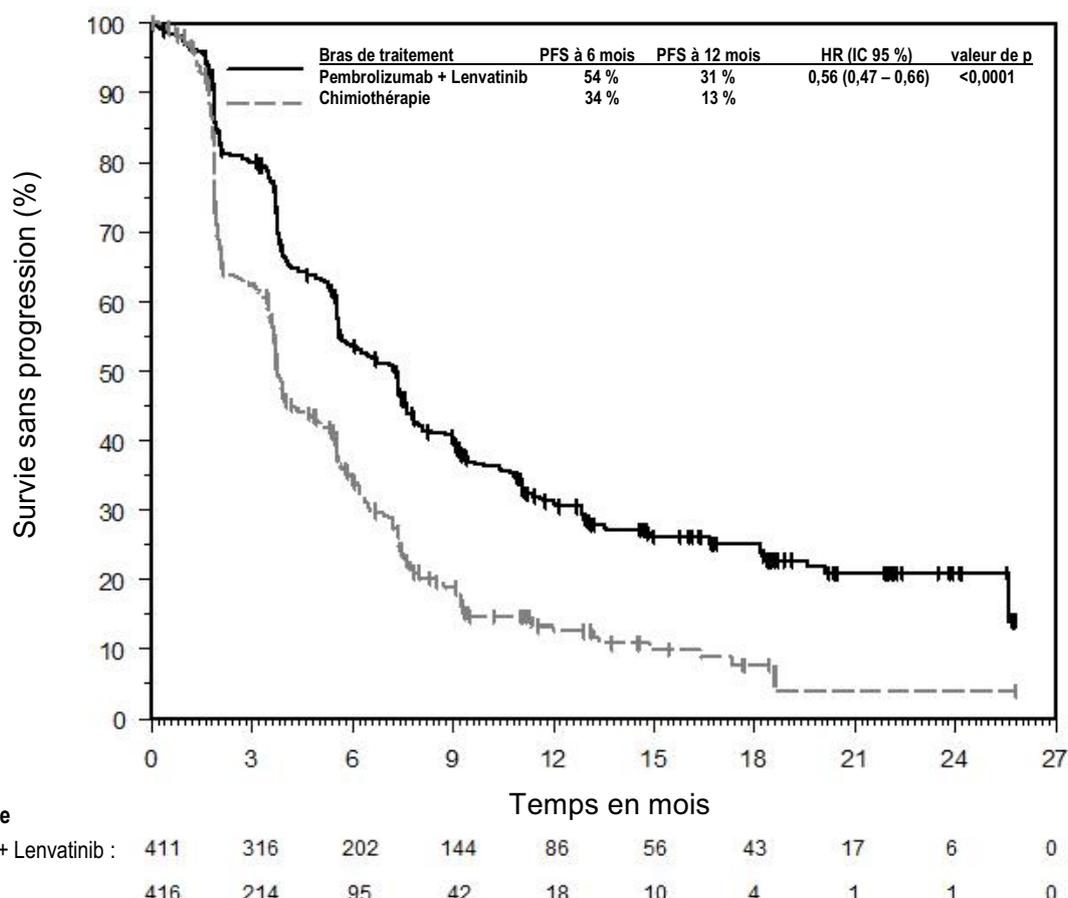
Figure 46 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-775 (population en intention de traiter)



Nombre à risque

Pembrolizumab + Lenvatinib	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Chemiothérapie	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

Figure 47 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-775 (population en intention de traiter)



Cancer du col de l'utérus

KEYNOTE-A18 : Étude contrôlée du traitement en association avec une RCT chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé

L'efficacité du pembrolizumab en association au cisplatine et à une radiothérapie externe (EBRT) suivie d'une curiethérapie (BT) a été étudiée dans KEYNOTE-A18, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant inclus 1 060 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé qui n'avaient pas reçu préalablement de chirurgie définitive, de radiothérapie ou de traitement systémique pour un cancer du col de l'utérus. Il y avait 601 patientes de Stade III - IVA (atteinte tumorale de la partie inférieure du vagin avec ou sans extension sur la paroi pelvienne latérale ou hydronéphrose/rein non fonctionnel ou propagée aux organes pelviens adjacents) avec une atteinte ganglionnaire positive ou sans atteinte ganglionnaire, selon la classification FIGO 2014 (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) et 459 patientes de Stade IB2 - IIB (lésions tumorales > 4 cm ou lésions cliniquement visibles qui se sont propagées au-delà de l'utérus mais ne se sont pas étendues à la paroi pelvienne ou au tiers inférieur du vagin) avec une atteinte ganglionnaire positive selon la classification FIGO 2014. Les patientes présentant une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents le traitement ou un état clinique nécessitant un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles. La randomisation a été stratifiée selon le type de EBRT planifiée (Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité [IMRT] ou Irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par Arc Thérapie [VMAT] vs. non IMRT et non VMAT), le stade du cancer du col de l'utérus au moment du screening (Stade IB2 - IIB vs. Stade III - IVA selon FIGO 2014) et la dose totale de radiothérapie planifiée ([dose de EBRT + BT] de < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy selon la dose équivalente [équivalent à 2 Gy fractions]). Les patientes ont été randomisées (1:1) dans l'un des deux groupes de traitement :

- Pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines (5 cycles) en association au cisplatine 40 mg/m² IV une fois par semaine (5 cycles, une sixième perfusion optionnelle peut être administrée selon la pratique locale) et une radiothérapie (EBRT suivie d'une BT), suivie de pembrolizumab 400 mg IV

- toutes les 6 semaines (15 cycles).
- Placebo IV toutes les 3 semaines (5 cycles) en association au cisplatine 40 mg/m² IV une fois par semaine (5 cycles, une sixième perfusion optionnelle peut être administrée selon la pratique locale) et une radiothérapie (EBRT suivie d'une BT), suivie d'un placebo IV toutes les 6 semaines (15 cycles).

Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST v1.1 telle que déterminée par l'investigateur ou toxicité inacceptable. Une évaluation du statut tumoral était réalisée toutes les 12 semaines pendant les deux premières années, toutes les 24 semaines pendant la 3^{ème} année, puis annuellement.

Parmi les 601 patientes atteintes d'une maladie de Stade III-IVA selon FIGO 2014 incluses dans KEYNOTE-A18, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 51 ans (intervalle : 22 à 87), 16 % âgées de 65 ans ou plus ; 36 % de type Caucasiens, 1 % de type Noirs, 34 % de type Asiatiques, 38 % de type Hispanique ou Latino-Américain ; 68 % avaient un statut de performance ECOG de 0 et 32 % avaient un statut de performance ECOG de 1 ; 93 % avaient un CPS \geq 1 ; 71 % avaient une atteinte positive du(des) ganglion(s) lymphatique(s) pelvien(s) et/ou para-aortique(s) , 29 % n'avaient pas d'atteinte ni des ganglions lymphatiques pelviens ni para-aortiques, 86 % IMRT ou VMAT (EBRT), 90 % \geq 70 Gy (équivalent à 2Gy fractions). Quarante-vingt-quatre pour cent avaient un carcinome épidermoïde et 16 % avaient une histologie non épidermoïde.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS (telle qu'évaluée par l'investigateur selon RECIST v1.1 ou confirmation histopathologique) et l'OS. L'étude a démontré des améliorations statistiquement significatives de la PFS [0,70 (IC à 95 % 0,55-0,89 ; Valeur de p 0,0020)] issues de la première analyse intermédiaire pré-définie et de l'OS [0,67 (IC à 95 % 0,50-0,90 ; Valeur de p 0,0040)] issues de la deuxième analyse intermédiaire pré-définie dans la population globale chez les patientes randomisées dans le bras pembrolizumab avec une RCT comparé au placebo avec une RCT. Le tableau 48 résume les principales mesures d'efficacité issues de la deuxième analyse intermédiaire pré-définie chez les patientes atteintes d'une maladie de Stade III-IVA selon FIGO 2014 avec un suivi médian de 26,6 mois (intervalle : 0,9 à 41,7 mois). Les courbes de Kaplan-Meier chez les patientes atteintes d'une maladie de Stade III-IVA selon FIGO 2014 pour l'OS et la PFS basées sur cette analyse sont présentées dans les figures 48 et 49, respectivement.

Tableau 48 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-A18 chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de Stade III-IVA selon FIGO 2014

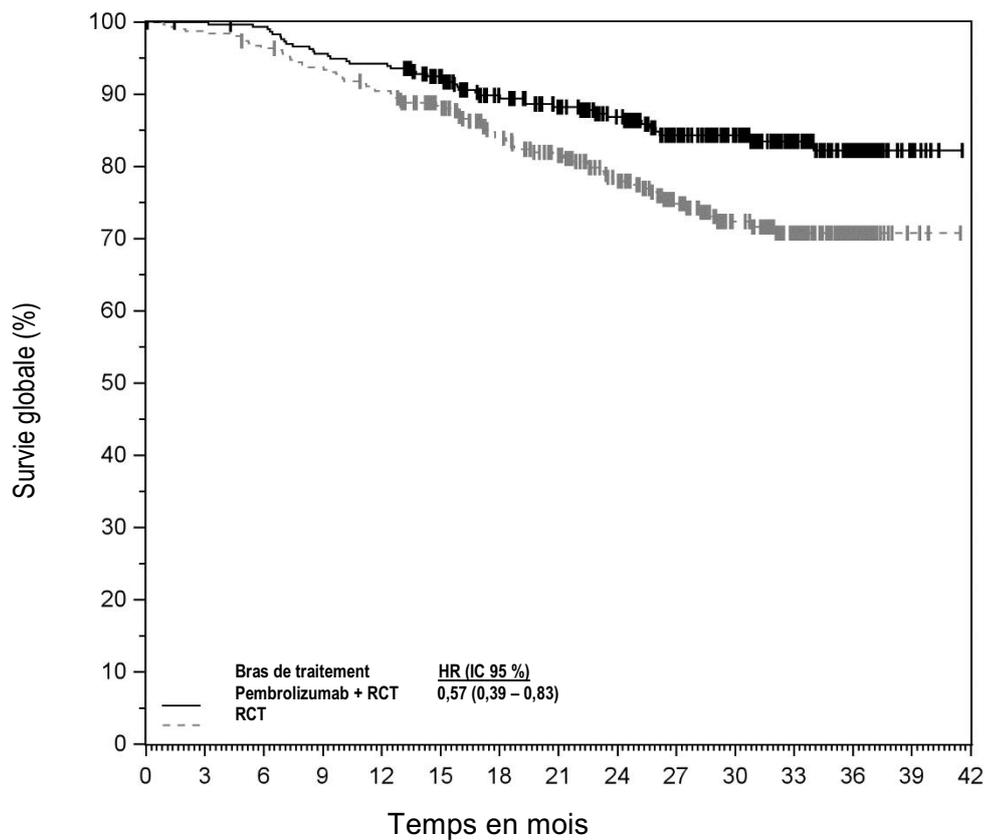
Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines et 400 mg toutes les 6 semaines avec une RCT n = 296	Placebo avec une RCT n = 305
OS		
Nombre (%) de patientes avec événement	43 (15 %)	73 (24 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,57 (0,39 – 0,83)	
PFS par l'investigateur		
Nombre (%) de patientes avec événement	79 (27 %)	125 (41 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	NA (NA, NA)	NA (26,3 - NA)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,57 (0,43 – 0,76)	

* Sur la base du modèle Cox proportional hazard non stratifié

RCT = Radiochimiothérapie

NA = non atteint

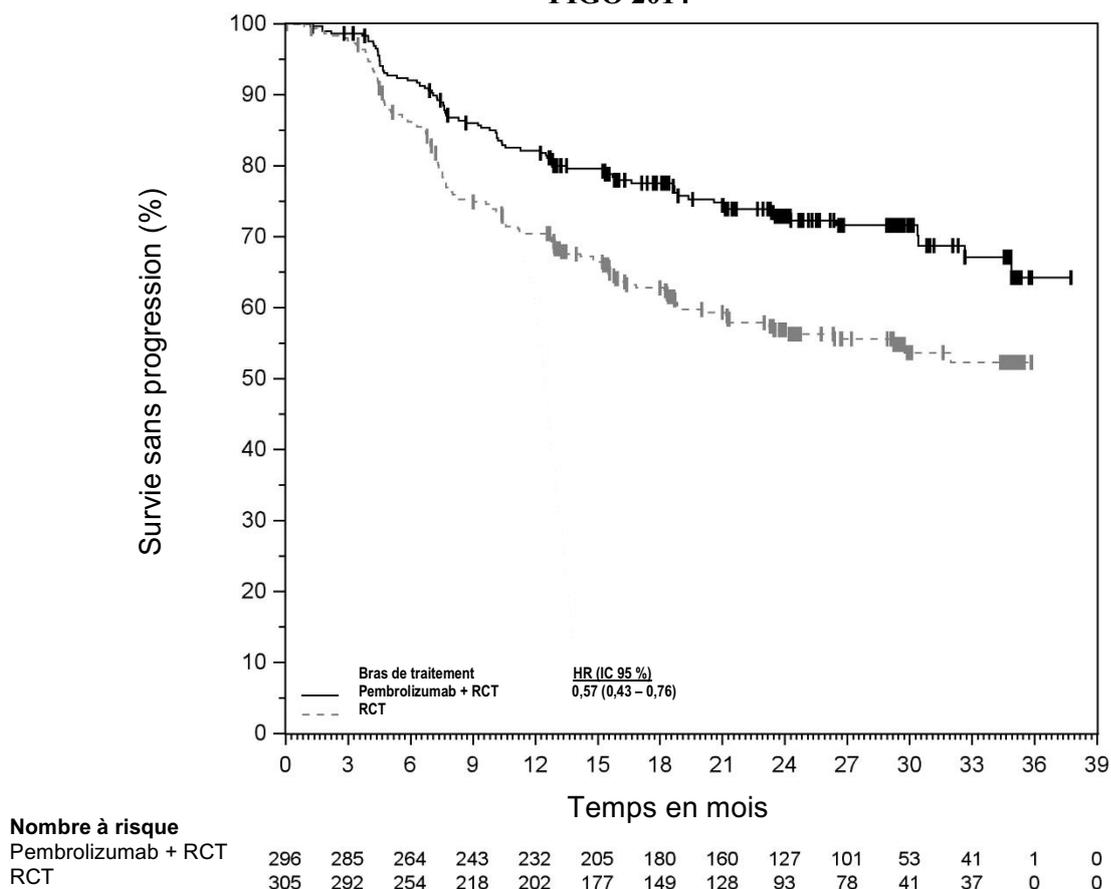
Figure 48 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-A18 chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de Stade III-IVA selon FIGO 2014



Nombre à risque
 Pembrolizumab + RCT
 RCT

296	294	291	280	276	254	227	207	184	149	115	77	38	7	0
305	301	293	284	273	250	216	196	167	134	100	66	28	3	0

Figure 49 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-A18 chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de Stade III-IVA selon FIGO 2014



KEYNOTE-826 : Étude contrôlée du traitement en association chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique

L'efficacité du pembrolizumab en association au paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et carboplatine, avec ou sans bevacizumab, a été étudiée dans KEYNOTE-826, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo ayant inclus 617 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant, ou métastatique en première ligne n'ayant pas reçu de chimiothérapie sauf lorsqu'elle était utilisée simultanément comme agent radiosensibilisant. Les patientes ont été incluses quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1. Les patientes présentant une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents le traitement ou un état clinique nécessitant un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles. La randomisation a été stratifiée selon le statut métastatique au moment du diagnostic initial, la décision de l'investigateur d'utiliser le bevacizumab, et le statut PD-L1 (CPS < 1 vs. CPS 1 à < 10 vs. CPS ≥ 10). Les patientes ont été randomisées (1 : 1) dans l'un des deux groupes de traitement :

- Groupe de traitement 1 : Pembrolizumab 200 mg plus chimiothérapie avec ou sans bevacizumab
- Groupe de traitement 2 : Placebo plus chimiothérapie avec ou sans bevacizumab

L'investigateur a sélectionné l'un des quatre schémas thérapeutiques suivants avant la randomisation :

1. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatine 50 mg/m²
2. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatine 50 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatine ASC 5 mg/mL/min
4. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatine ASC 5 mg/mL/min + bevacizumab 15 mg/kg

Tous les médicaments à l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse. Tous les traitements à l'étude ont été administrés le Jour 1 de chaque cycle de traitement de 3 semaines. Le cisplatine pouvait être administré le Jour 2 de chaque cycle de traitement de 3 semaines. L'option d'utiliser le bevacizumab était au choix de l'investigateur avant la randomisation. Le traitement par pembrolizumab a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST v1.1, toxicité inacceptable ou un maximum de 24 mois. L'administration de pembrolizumab était autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Une évaluation du statut tumoral était réalisée à la Semaine 9, et ensuite toutes les 9 semaines pendant la première année, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Sur les 617 patientes incluses, 548 patientes (89 %) avaient des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS \geq 1 sur la base du kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Parmi ces 548 patientes incluses avec des tumeurs exprimant PD-L1, 273 patientes ont été randomisées pour recevoir pembrolizumab en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, et 275 patientes ont été randomisées pour recevoir un placebo en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab. Les caractéristiques à l'inclusion de ces 548 patientes comprenaient : âge médian de 51 ans (intervalle : 22 à 82), 16 % âgés de 65 ans ou plus ; 59 % de type Caucasiens, 18 % de type Asiatiques et 1 % de type Noirs ; 37 % de type Hispaniques ou Latino-Américains ; 56 % et 43 % avaient respectivement un statut de performance ECOG de 0 ou 1 ; 63 % ont reçu du bevacizumab comme traitement à l'étude ; 21 % présentaient un adénocarcinome et 5 % présentaient une histologie adénoquameuse ; pour les patientes atteintes d'une maladie persistante ou récidivante avec ou sans métastases à distance, 39 % n'avaient reçu qu'une chimioradiothérapie antérieure et 17 % avaient reçu une chimioradiothérapie antérieure et une chirurgie.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS telles qu'évaluées par l'investigateur selon RECIST v1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la durée de réponse, telles qu'évaluées par l'investigateur selon RECIST v1.1. Lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie, l'étude a démontré des améliorations statistiquement significatives de l'OS (HR 0,64 ; IC 95 % 0,50-0,81 ; valeur de $p = 0,0001$) et de la PFS (HR 0,62 ; IC 95 % 0,50-0,77 ; valeur de $p < 0,0001$) chez les patientes dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 1, randomisées dans le bras pembrolizumab en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab par rapport au bras placebo en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab. L'étude a également démontré des améliorations statistiquement significatives de l'OS et de la PFS dans la population globale. Le tableau 49 résume les critères clés d'efficacité chez les patientes dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 1 dans KEYNOTE-826 lors de l'analyse finale avec une durée de suivi médiane de 21,3 mois. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS basées sur l'analyse finale sont présentées dans les figures 50 et 51.

Tableau 49 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-826 pour les patientes avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines plus chimiothérapie* avec ou sans bevacizumab n = 273	Placebo plus chimiothérapie* avec ou sans bevacizumab n = 275
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	153 (56 %)	201 (73 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	28,6 (22,1 - 38,0)	16,5 (14,5 - 20,0)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,60 (0,49 - 0,74)	
Valeur de p [‡]	< 0,0001	
PFS		
Nombre (%) de patients avec événement	171 (63 %)	220 (80 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	10,5 (9,7 - 12,3)	8,2 (6,3 - 8,5)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,58 (0,47 - 0,71)	
Valeur de p [‡]	< 0,0001	
Taux de réponse objective		
ORR [¶] % (IC 95%)	69 % (63 - 74)	51 % (45 - 57)
Réponse complète	26 %	15 %
Réponse partielle	43 %	36 %
Durée de réponse		
Médiane en mois (intervalle)	19,2 (1,3+ - 40,9+)	10,4 (1,5+ - 40,7+)
% avec durée ≥ 12 mois [#]	56	45
% avec durée ≥ 24 mois [#]	48	30

* Chimiothérapie (paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et carboplatine)

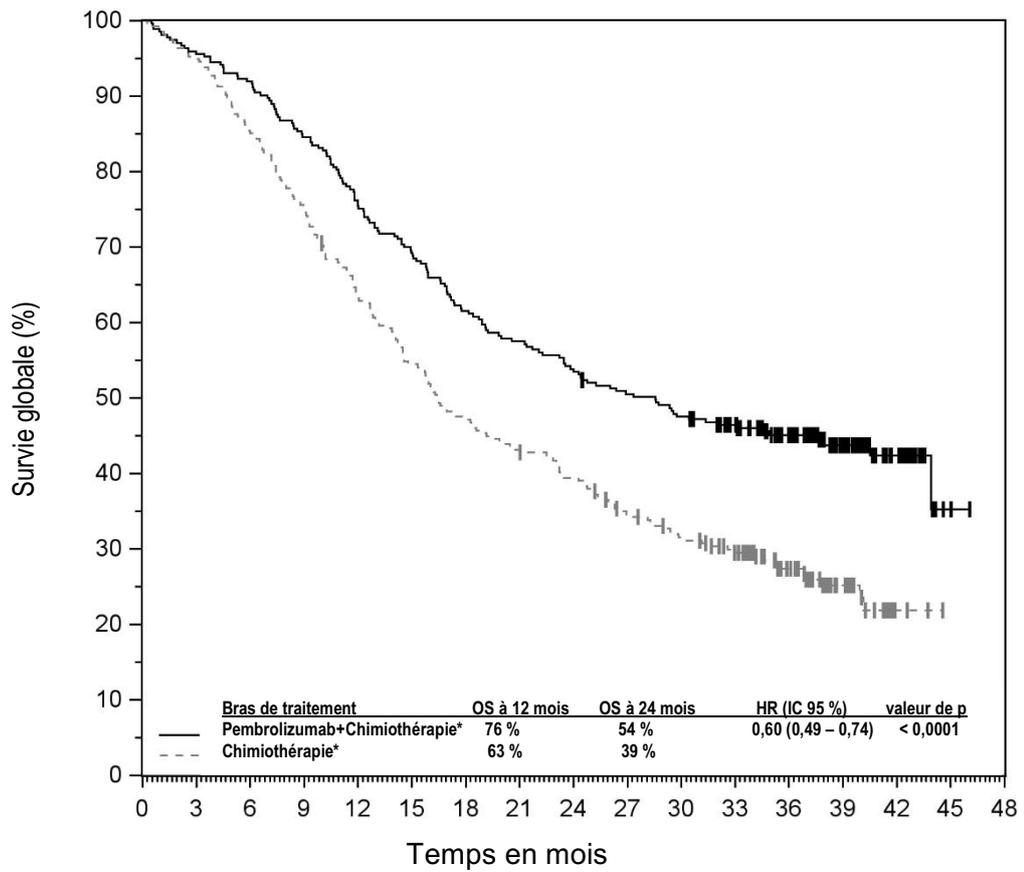
† Sur la base du modèle Cox proportional hazard stratifié

‡ Valeur de p nominale sur la base du test de log rank stratifié

¶ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

Figure 50 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement chez les patientes avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1) dans KEYNOTE-826

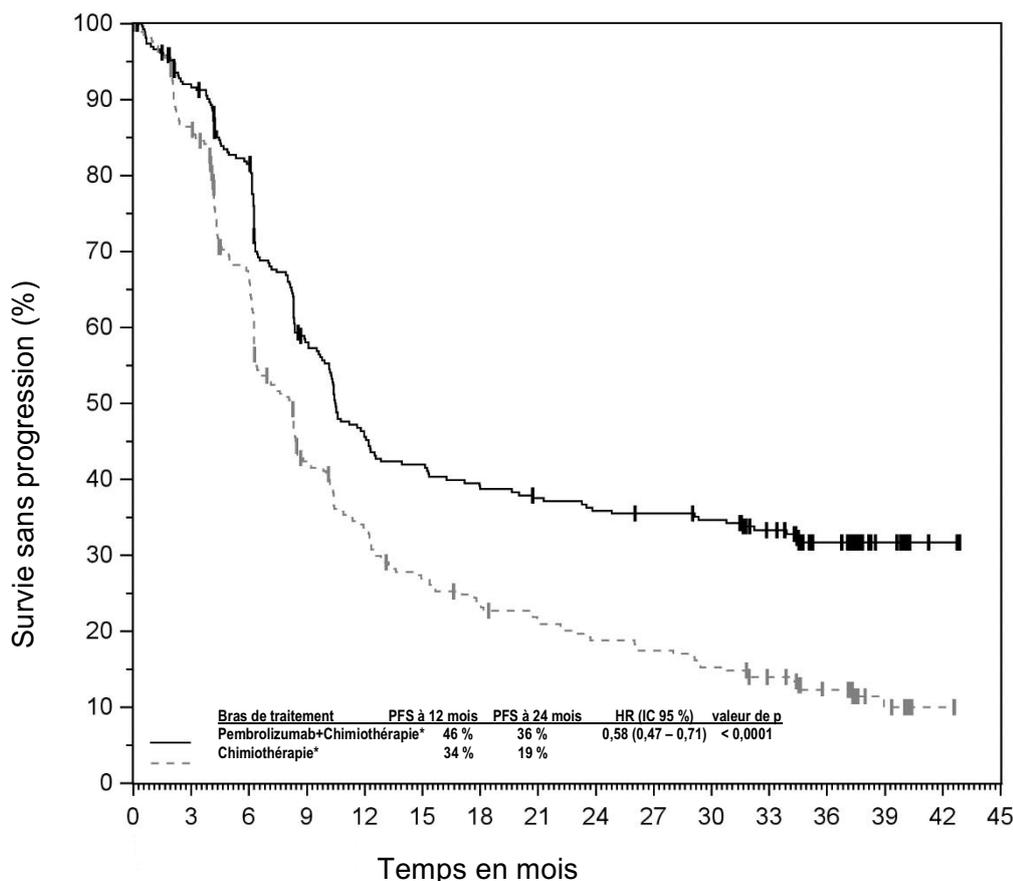


Nombre à risque

Pembrolizumab+Chimiothérapie*	273	261	251	231	206	189	168	157	146	136	128	116	90	52	22	2	0
Chimiothérapie*	275	261	235	207	173	149	129	117	107	91	81	68	45	24	3	0	0

* Chimiothérapie (paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et carboplatine) avec ou sans bevacizumab

Figure 51 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement chez les patientes avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1) dans KEYNOTE-826



Nombre à risque

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Pembrolizumab+Chimiothérapie*	273	238	208	144	113	104	97	92	88	86	83	70	46	25	6	0
Chimiothérapie*	275	229	170	103	81	64	55	49	43	40	35	28	18	7	2	0

* Chimiothérapie (paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et carboplatine) avec ou sans bevacizumab

Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique (JOG)

KEYNOTE-811 : Étude contrôlée du traitement en association chez les patients naïfs de traitement atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique, localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 positif

L'efficacité du pembrolizumab en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, a été étudiée dans KEYNOTE-811, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo ayant inclus 698 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG avancé HER-2 positif, quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1, qui n'avaient pas reçu préalablement de traitement systémique pour la maladie métastatique. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents le traitement ou dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles.

La randomisation a été stratifiée selon l'expression de PD-L1 (CPS ≥ 1 ou < 1), la chimiothérapie (5-FU avec cisplatine [FP] ou capécitabine avec oxaliplatine [CAPOX]) et la région géographique (Europe/Israël/Amérique du Nord/Australie, Asie ou Reste du Monde). Les patients ont été randomisés (1:1) dans l'un des bras de traitement suivants ; tous les médicaments à l'étude, à l'exception de la capécitabine orale, ont été administrés en perfusion intraveineuse pour chaque cycle de traitement de 3 semaines :

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg lors de la première perfusion et 6 mg/kg lors des cycles ultérieurs, suivis au choix de l'investigateur d'une association de chimiothérapie de cisplatine 80 mg/m² jusqu'à 6 cycles et 5-FU 800 mg/m²/jour pendant 5 jours (FP) ou oxaliplatine 130 mg/m²

jusqu'à 6-8 cycles et capécitabine 1 000 mg/m² 2 fois par jour pendant 14 jours (CAPOX).

Pembrolizumab a été administré avant le trastuzumab et la chimiothérapie au Jour 1 de chaque cycle.

- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg lors de la première perfusion et 6 mg/kg lors des cycles ultérieurs, suivis au choix de l'investigateur d'une association de chimiothérapie de cisplatine 80 mg/m² jusqu'à 6 cycles et 5-FU 800 mg/m²/jour pendant 5 jours (FP) ou oxaliplatine 130 mg/m² jusqu'à 6-8 cycles et capécitabine 1 000 mg/m² 2 fois par jour pendant 14 jours (CAPOX). Le placebo a été administré avant le trastuzumab et la chimiothérapie au Jour 1 de chaque cycle.

Le traitement par pembrolizumab, trastuzumab et chimiothérapie ou placebo, trastuzumab et chimiothérapie a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST v1.1 telle que déterminée en aveugle par une revue centralisée indépendante, toxicité inacceptable ou un maximum de 24 mois. Une évaluation du statut tumoral était réalisée toutes les 6 semaines.

Parmi les 698 patients randomisés dans KEYNOTE-811, 594 (85 %) avaient des tumeurs qui exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 1 avec le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Les caractéristiques à l'inclusion des 594 patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 1 comprenaient : âge médian de 63 ans (intervalle : 19 à 85), 43 % âgés de 65 ans ou plus ; 80 % d'hommes ; 63 % de type caucasien, 33 % de type Asiatique et 0,7 % de type Noir ; un statut de performance ECOG de 0 (42 %) et 1 (58 %). Quatre-vingt-dix-huit pour cent des patients avaient une maladie métastatique (stade IV) et 2 % avaient une maladie localement avancée non résécable. Quatre-vingt-quinze pour cent (n = 562) avaient des tumeurs qui n'étaient pas MSI-H, 1 % (n = 8) avaient des tumeurs qui étaient MSI-H et 4 % (n = 24) dont le statut n'était pas connu. Quatre-vingt-cinq pour cent des patients ont reçu CAPOX.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS basée sur une évaluation en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1 et l'OS. Les critères secondaires d'évaluation incluait l'ORR et la durée de réponse, tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. Lors de la deuxième analyse intermédiaire dans la population globale, l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la PFS (HR 0,72 ; IC 95 % 0,60-0,87; valeur de p 0,0002) pour les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en association avec trastuzumab et chimiothérapie par rapport au placebo en association avec trastuzumab et chimiothérapie. Lors de cette analyse intermédiaire, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne l'OS. La durée médiane de suivi était de 15,4 mois (intervalle : 0,3 à 41,6 mois). Lors de la première analyse intermédiaire réalisée sur les 264 premiers patients randomisés dans la population globale (133 patients dans le bras pembrolizumab et 131 dans le bras placebo), une amélioration statistiquement significative a été observée sur l'ORR (74,4 % vs. 51,9 %, soit une différence de 22,7 % de l'ORR, [IC 95 % : 11,2 ; 33,7] ; valeur de p 0,00006).

Le tableau 50 résume les principaux résultats d'efficacité lors de la deuxième analyse intermédiaire pour le sous-groupe prédéfini de patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 1 et les Figures 52 et 53 montrent les courbes de Kaplan Meier pour la PFS et l'OS.

Tableau 50 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-811 pour les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)

Critère d'évaluation	Pembrolizumab Trastuzumab et Chimiothérapie n = 298	Placebo Trastuzumab et Chimiothérapie n = 296
PFS		
Nombre (%) de patients avec événement	199 (67 %)	215 (73 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	10,8 (8,5 ; 12,5)	7,2 (6,8 ; 8,4)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,7 (0,58 ; 0,85)	
Valeur de p [†]	0,0001	
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	167 (56 %)	183 (62 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	20,5 (18,2 ; 24,3)	15,6 (13,5 ; 18,6)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,79 (0,64 ; 0,98)	
Valeur de p [†]	0,0143	
Taux de réponse objective		
ORR [‡] % (IC 95 %)	73 % (67,7 ; 78,1)	58 % (52,6 ; 64,1)
Réponse complète	14 %	10 %
Réponse partielle	59 %	49 %
Valeur de p [#]	0,00008	
Durée de réponse		
Médiane en mois (intervalle)	11,3 (1,1+ ; 40,1+)	9,5 (1,4+ ; 38,3+)
% avec durée ≥ 6 mois [¶]	75 %	67 %
% avec durée ≥ 12 mois [¶]	49 %	41 %

* Sur la base du modèle Cox proportional hazard non stratifié

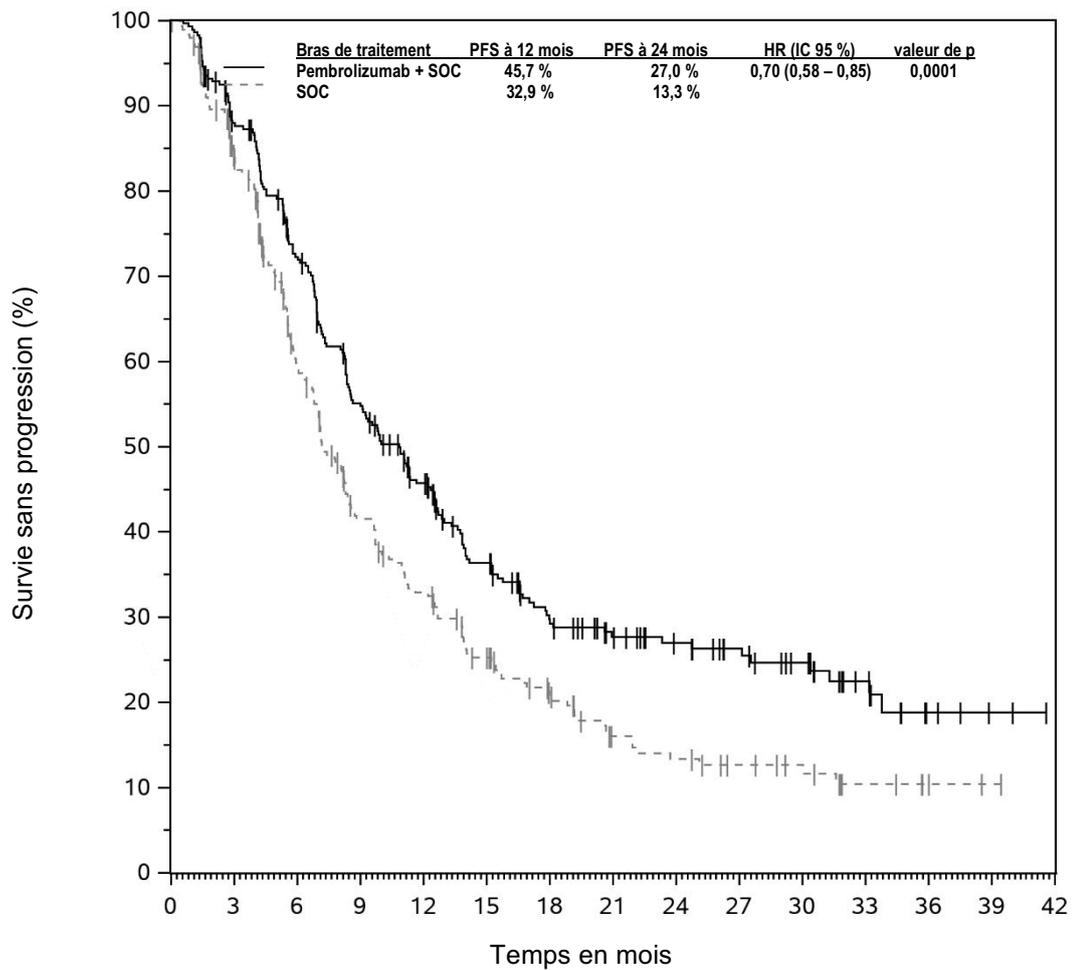
† Valeur de p nominale sur la base du test de Log rank non stratifié; aucun test formel n'a été réalisé chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1).

‡ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

Valeur de p nominale sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen non stratifiée; aucun test formel n'a été réalisé chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1).

¶ Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

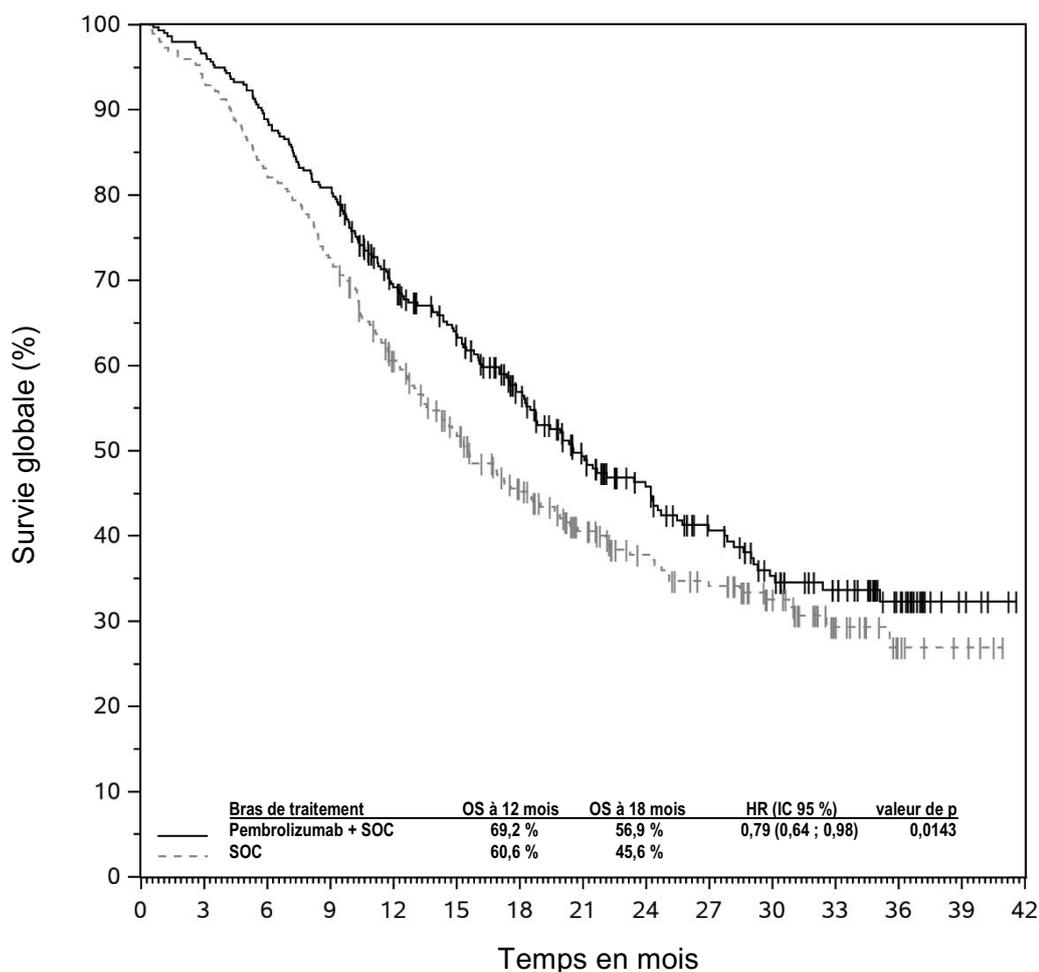
Figure 52 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS \geq 1) dans KEYNOTE-811



Nombre à risque

Pembrolizumab + SOC	298	250	200	150	116	84	61	48	40	33	26	14	5	2	0
SOC	296	231	150	98	76	54	38	24	20	15	12	6	3	1	0

Figure 53 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1) dans KEYNOTE-811



Nombre à risque

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Pembrolizumab + SOC	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
SOC	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

KEYNOTE-859 : Étude contrôlée du traitement en association chez les patients naïfs de traitement atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique, localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 négatif

L'efficacité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, a été étudiée dans KEYNOTE-859, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo ayant inclus 1 579 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG avancé HER-2 négatif, quel que soit le statut d'expression de PD-L1, qui n'avaient pas reçu préalablement de traitement systémique pour la maladie métastatique. Un traitement néoadjuvant et/ou adjuvant antérieur était autorisé s'il était terminé au moins 6 mois avant la randomisation. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents le traitement, un état clinique qui nécessitait un traitement immunosuppresseur ou les patients ayant reçu un traitement antérieur par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire étaient inéligibles.

La randomisation a été stratifiée selon l'expression de PD-L1 (CPS ≥ 1 ou < 1), la chimiothérapie (5-FU avec cisplatine [FP] ou capécitabine avec oxaliplatine [CAPOX]) et la région géographique (Europe/Israël/Amérique du Nord/Australie, Asie ou Reste du Monde).

Les patients ont été randomisés (1:1) dans l'un des bras de traitement suivants ; tous les médicaments à l'étude, à l'exception de la capécitabine orale, ont été administrés en perfusion intraveineuse pour chaque cycle de traitement de 3 semaines :

- Pembrolizumab 200 mg, en association à une chimiothérapie au choix de l'investigateur entre cisplatine 80 mg/m² et 5-FU 800 mg/m²/jour pendant 5 jours (FP) ou oxaliplatine 130 mg/m² et capécitabine 1 000 mg/m² 2 fois par jour pendant 14 jours (CAPOX) jusqu'à 35 cycles. La durée de traitement du cisplatine ou de l'oxaliplatine pouvait être plafonnée à 6 cycles conformément aux recommandations locales du pays. Pembrolizumab a été administré avant la chimiothérapie, le Jour 1 de chaque cycle.
- Placebo, en association à une chimiothérapie au choix de l'investigateur entre cisplatine 80 mg/m² et 5-FU 800 mg/m²/jour pendant 5 jours (FP) ou oxaliplatine 130 mg/m² et capécitabine 1 000 mg/m² 2 fois par jour pendant 14 jours (CAPOX) jusqu'à 35 cycles. La durée de traitement du cisplatine ou de l'oxaliplatine pouvait être plafonnée à 6 cycles conformément aux recommandations locales du pays. Le placebo a été administré avant la chimiothérapie, le Jour 1 de chaque cycle.

Le traitement par pembrolizumab et chimiothérapie ou placebo et chimiothérapie a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST v1.1 telle que déterminée en aveugle par une revue centralisée indépendante, toxicité inacceptable ou un maximum de 24 mois. Une évaluation du statut tumoral était réalisée toutes les 6 semaines.

Parmi les 1 579 patients dans KEYNOTE-859, 1 235 (78 %) avaient des tumeurs qui exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 1 selon le kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Les caractéristiques à l'inclusion des 1 235 patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 1 comprenaient : âge médian de 62 ans (intervalle : 24 à 86), 40 % âgés de 65 ans ou plus ; 70,4 % d'hommes ; 55,5 % de type Caucasiens, 33,1 % de type Asiatique ; un statut de performance ECOG de 0 (36,5 %) et 1 (63,5 %). Quarante-vingt-seize pour cent des patients avaient une maladie métastatique (stade IV) et 4 % avaient une maladie localement avancée non résecable. Cinq pour cent (n = 66) avaient des tumeurs qui étaient MSI-H. Quarante-vingt-six pour cent des patients ont reçu CAPOX.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'OS. Les critères secondaires additionnels d'évaluation de l'efficacité incluaient la PFS, l'ORR et la DOR tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1.

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS (HR 0,78 ; IC 95 % : 0,70-0,87 ; valeur de p < 0,0001), de la PFS (HR 0,76 ; IC 95 % : 0,67-0,85 ; valeur de p < 0,0001) et de l'ORR (51 % [IC 95 % : 47,7-54,8] vs 42 % [IC 95 % : 38,5-45,5] ; valeur de p 0,00009) pour les patients randomisés dans pembrolizumab en association à une chimiothérapie par rapport au placebo en association à une chimiothérapie dans la population globale. La durée médiane de suivi était de 12 mois (intervalle : 0,1 à 45,9 mois). Le tableau 51 résume les principaux résultats d'efficacité pour le sous-groupe prédéfini de patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 1 et les Figures 54 et 55 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS.

Tableau 51 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-859 pour les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)

Critère d'évaluation	Pembrolizumab Chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine n = 618	Placebo Chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine n = 617
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	464 (75 %)	526 (85 %)
Médiane en mois* (IC 95 %)	13,0 (11,6 ; 14,2)	11,4 (10,5 ; 12,0)
Hazard ratio† (IC 95 %)	0,74 (0,65 ; 0,84)	
Valeur de p‡	< 0,0001	
PFS		
Nombre (%) de patients avec événement	443 (72 %)	483 (78 %)
Médiane en mois* (IC 95 %)	6,9 (6,0 ; 7,2)	5,6 (5,4 ; 5,7)
Hazard ratio† (IC 95 %)	0,72 (0,63 ; 0,82)	
Valeur de p‡	< 0,0001	
Taux de réponse objective		
ORR§ (IC 95 %)	52 % (48,1 ; 56,1)	43 % (38,7 ; 46,6)
Réponse complète	10 %	6 %
Réponse partielle	42 %	37 %
Valeur de p¶	0,00041	
Durée de réponse		
Médiane en mois* (intervalle)	8,3 (1,2+ ; 41,5+)	5,6 (1,3+ ; 34,2+)
% avec durée ≥ 12 mois*	41 %	26 %

* Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

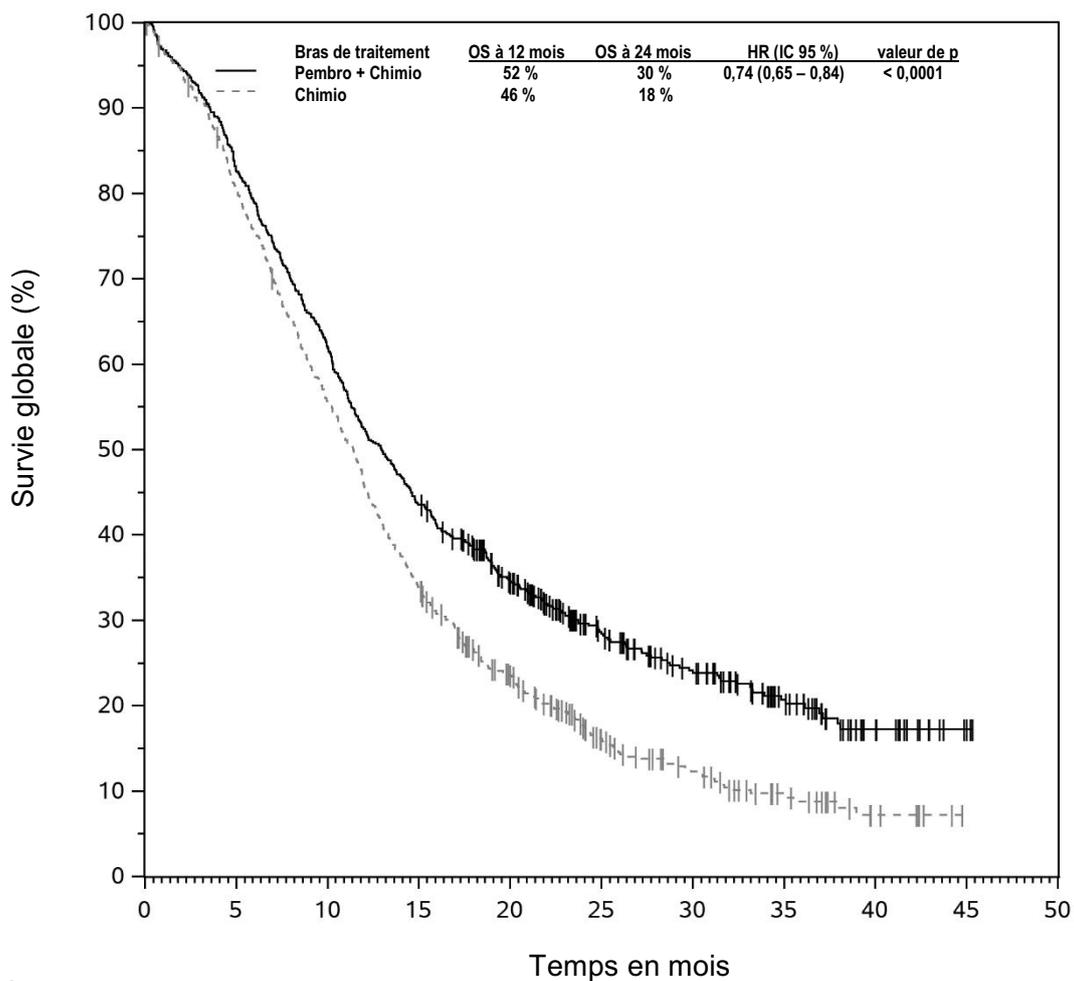
† Sur la base du modèle Cox proportional hazard stratifié

‡ Valeur de p nominale sur la base du test de log rank stratifié

§ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

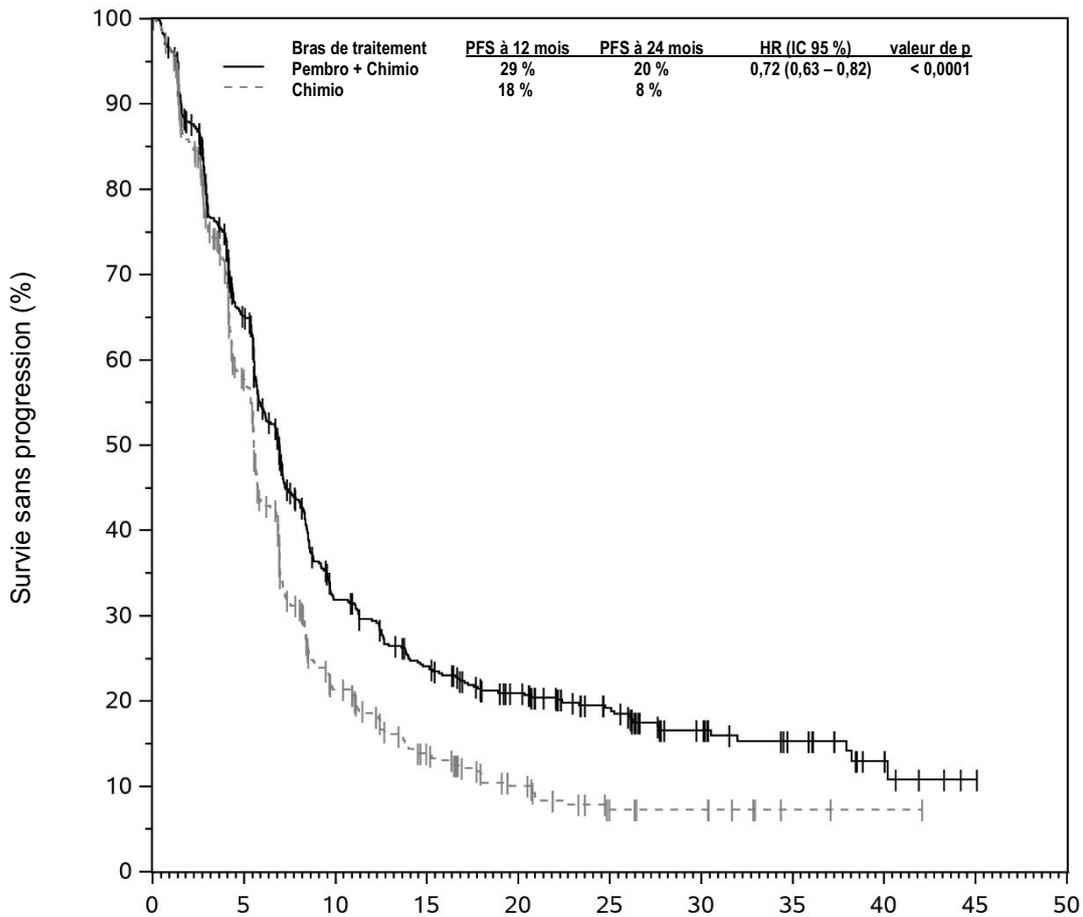
¶ Valeur de p nominale sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée

Figure 54 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1) dans KEYNOTE-859



Nombre à risque	Temps en mois										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembro + Chimio	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
Chimio	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

Figure 55 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS \geq 1) dans KEYNOTE-859



Nombre à risque	Temps en mois										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembro + Chimio	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Chimio	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

Une analyse a été réalisée dans KEYNOTE-859 chez les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS \geq 1 à $<$ 10 ou CPS \geq 10 dans les deux bras (voir Tableau 52).

Tableau 52 : Résultat d'efficacité selon l'expression de PD-L1 dans KEYNOTE-859

Critère d'évaluation	Pembrolizumab en association n = 337	Chimiothérapie n = 345	Pembrolizumab en association n = 279	Chimiothérapie n = 272
	CPS ≥ 1 to < 10		CPS ≥ 10	
OS HR (IC 95 %)	0,83 (0,70 ; 0,98)*		0,65 (0,53 ; 0,79)†	
PFS HR (IC 95 %)	0,83 (0,70 ; 0,99)*		0,62 (0,51 ; 0,76)†	
ORR§ (IC 95 %)	45 % (39,7 ; 50,6)	42 % (37,0 ; 47,7)	61 % (54,6 ; 66,3)	43 % (37,1 ; 49,1)

* Hazard ratio (pembrolizumab en association comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle Cox proportional hazard non stratifié

† Hazard ratio (pembrolizumab en association comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle Cox proportional hazard stratifié

§ Réponse : Meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

Carcinome des voies biliaires

KEYNOTE-966 : Étude contrôlée du traitement en association chez les patients atteints d'un CVB localement avancé non résecable ou métastatique

L'efficacité du pembrolizumab en association à la gemcitabine et au cisplatine a été étudiée dans KEYNOTE-966, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo ayant inclus 1 069 patients atteints d'un CVB localement avancé non résecable ou métastatique, qui n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur pour la maladie en stade avancé. Les patients ont été inclus quel que soit l'expression tumorale de PD-L1. Les patients devaient avoir des taux sériques de bilirubine acceptables ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou bilirubine directe $\leq \text{LSN}$ pour les participants avec des taux de bilirubine totale $> 1,5 \times \text{LSN}$) et toute obstruction biliaire cliniquement significative devait être résolue avant la randomisation. Les patients présentant une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédents le traitement ou un état clinique nécessitant un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles. La randomisation était stratifiée selon la région géographique (Asie vs. non-Asie), localement avancé versus métastatique, et le site d'origine (vésicule biliaire, cholangiocarcinome intra-hépatique ou extra-hépatique).

Les patients ont été randomisés (1 : 1) dans l'un des deux groupes de traitement :

- Pembrolizumab 200 mg le Jour 1 plus gemcitabine 1 000 mg/m² et cisplatine 25 mg/m² le Jour 1 et le Jour 8 toutes les 3 semaines
- Placebo le Jour 1 plus gemcitabine 1 000 mg/m² et cisplatine 25 mg/m² le Jour 1 et le Jour 8 toutes les 3 semaines

Tous les médicaments à l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse. Le traitement a été poursuivi jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Pour le pembrolizumab, le traitement a été poursuivi pendant 35 cycles maximum, soit environ 24 mois. Pour le cisplatine, le traitement pouvait être administré pendant 8 cycles maximum et pour la gemcitabine, le traitement pouvait être poursuivi au-delà de 8 cycles. Une évaluation du statut tumoral était réalisée à l'inclusion, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54 et ensuite toutes les 12 semaines.

Les caractéristiques de la population de l'étude étaient : âge médian de 64 ans (intervalle : 23 à 85) ; 47 % âgés de 65 ans ou plus ; 52 % d'hommes ; 49 % de type Caucasiens ; 46 % de type Asiatique ; statut de performance ECOG de 0 (46 %) et 1 (54 %) ; 31 % des patients avaient des antécédents d'infection par le virus de l'hépatite B et 3 % avaient des antécédents d'infection par le virus de l'hépatite C.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'OS et les critères secondaires d'efficacité étaient la PFS, l'ORR et la DOR tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante (BICR) utilisant RECIST 1.1. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS lors de l'analyse finale chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport au placebo en association à la chimiothérapie. Le tableau 53 résume les critères clés d'efficacité et les Figures 56 et 57 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour la PFS et l'OS, basées sur l'analyse finale avec un suivi médian de 11,6 mois (intervalle : 0,2 à 37,5 mois).

Tableau 53 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-966

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines avec gemcitabine/cisplatine n = 533	Placebo avec gemcitabine/cisplatine n = 536
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	414 (78 %)	443 (83 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	12,7 (11,5 ; 13,6)	10,9 (9,9 ; 11,6)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,83 (0,72 ; 0,95)	
Valeur de p [†]	0,0034	
PFS		
Nombre (%) de patients avec événement	428 (80 %)	448 (84 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	6,5 (5,7 ; 6,9)	5,6 (4,9 ; 6,5)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,87 (0,76 ; 0,99)	
Valeur de p [‡]	0,0171	
Taux de réponse objective		
ORR % (IC 95 %)	29,3 % (25,4 ; 33,3)	28,4 % (24,6 ; 32,4)
Réponse complète	2,6 %	1,7 %
Réponse partielle	26,6 %	26,7 %
Valeur de p ^α	0,3610	
Durée de réponse^{§, ¶}		
Mediane en mois (intervalle)	8,3 (1,2+ ; 33,0+)	6,8 (1,1+ ; 30,0+)
% avec durée ≥ 6 mois [¶]	65 %	55 %
% avec durée ≥ 12 mois [¶]	38 %	27 %

* Sur la base du modèle Cox proportional hazard stratifié

† Valeur de p unilatérale sur la base du test de Log rank stratifié. Le résultat de l'OS a atteint le niveau de significativité unilatérale prédéfinie de 0,0200

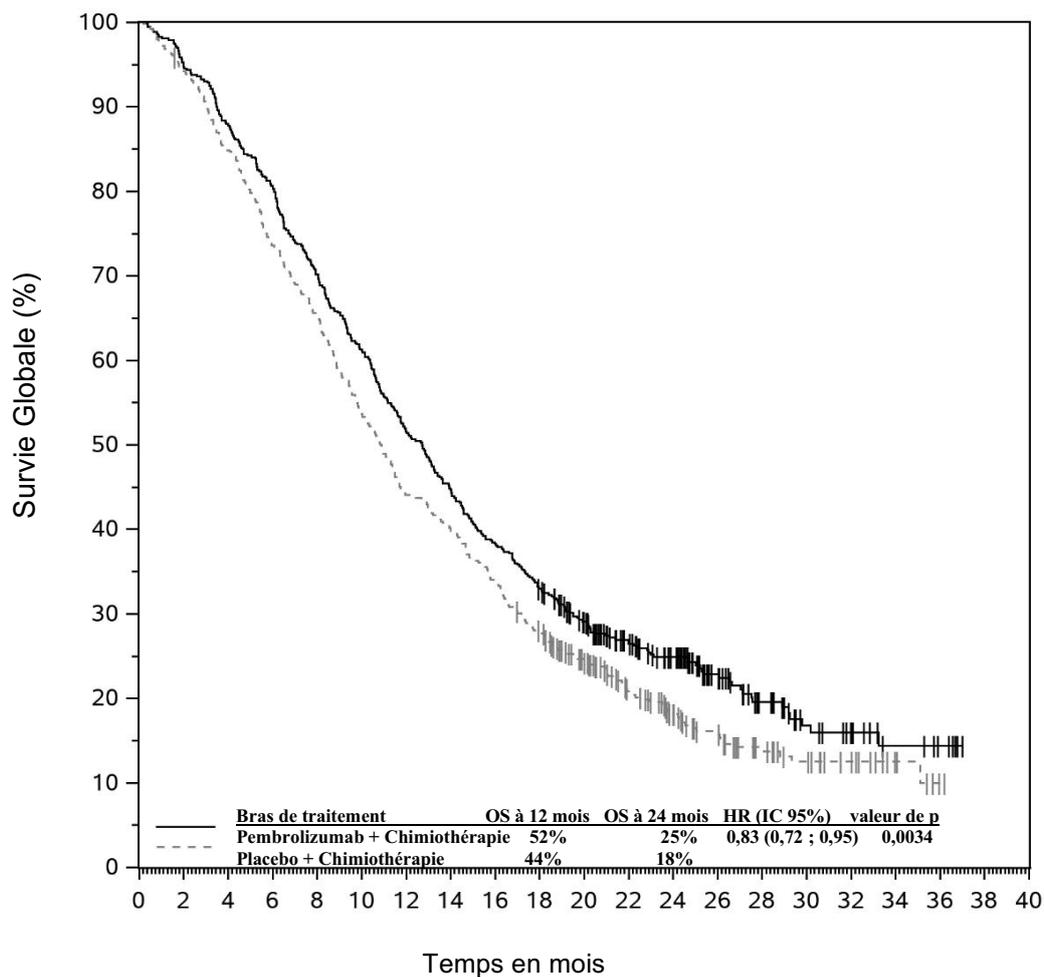
‡ Valeur de p unilatérale sur la base du test de Log rank stratifié. Le résultat de la PFS n'a pas atteint le niveau de significativité unilatérale prédéfinie de 0,0125

α Valeur de p unilatérale sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée. Le résultat de l'ORR n'a pas atteint le niveau de significativité unilatérale prédéfinie de 0,0125

§ Sur la base de patients avec une réponse objective qui est une réponse complète ou partielle confirmée

¶ Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

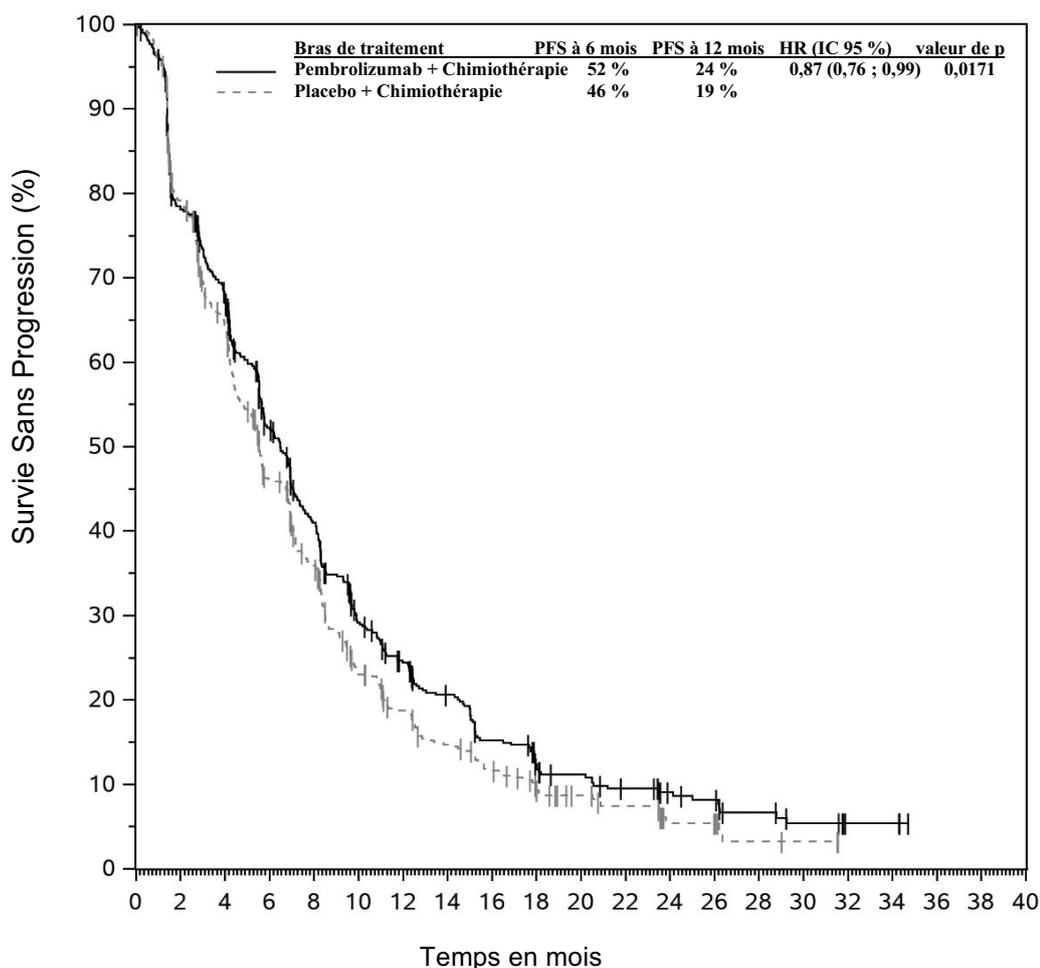
Figure 56 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-966 (population en intention de traiter)



Nombre à risque

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Pembrolizumab + Chimiothérapie	533	505	469	430	374	326	275	238	204	175	142	108	88	56	35	21	16	8	5	0	0
Placebo + Chimiothérapie	536	504	454	394	349	287	236	213	181	148	115	81	59	43	28	20	14	7	1	0	0

Figure 57 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-966 (population en intention de traiter)



Nombre à risque

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Pembrolizumab + Chimiothérapie	533	403	337	245	187	126	99	77	56	41	34	27	20	17	11	7	3	3	0	0	0
Placebo + Chimiothérapie	536	410	324	222	167	100	76	58	45	31	22	17	8	8	3	2	0	0	0	0	0

Population âgée

Aucune différence globale en termes de sécurité n'a été observée chez les patients ≥ 75 ans par rapport aux patients plus jeunes recevant le pembrolizumab en monothérapie. Lorsqu'il est administré en association à une chimiothérapie et sur la base de données de sécurité limitées chez les patients ≥ 75 ans, le pembrolizumab a montré une tolérance moindre chez les patients ≥ 75 ans par rapport aux patients plus jeunes. Pour les données d'efficacité chez les patients ≥ 75 ans, veuillez-vous référer à la section appropriée de chaque indication.

Population pédiatrique

Dans l'étude KEYNOTE-051, 161 patients pédiatriques (62 enfants âgés de 9 mois à moins de 12 ans et 99 adolescents âgés de 12 à 17 ans) atteints d'un mélanome avancé ou de tumeurs solides avancées PD-L1 positives, en rechute ou réfractaires, ou d'un lymphome ont reçu pembrolizumab à 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines. Tous les patients ont reçu une médiane de 4 doses de pembrolizumab (1 – 35 doses), avec 138 patients (85,7 %) ayant reçu 2 doses de pembrolizumab ou plus. Les sujets ont été inclus parmi 28 types de tumeurs lors du diagnostic primaire. Les types histologiques de tumeurs les plus fréquents étaient : lymphome de Hodgkin (13,7 %), glioblastome multiforme (9,3 %), neuroblastome (6,2 %), ostéosarcome (6,2 %) et mélanome (5,6 %). Sur les 161 patients, 137 ont été inclus avec des tumeurs solides, 22 avec un lymphome de Hodgkin et 2 avec d'autres lymphomes. Chez les patients avec des tumeurs solides et d'autres lymphomes, l'ORR était de 5,8 %, aucun patient n'avait une réponse complète et 8 patients (5,8 %) avaient une réponse partielle. Dans la population avec un lymphome de Hodgkin (n = 22), chez les patients âgés de

11 à 17 ans, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 15 ans, 64 % de sexe masculin, 68 % de type caucasien, 77 % avaient un score de performance de Lansky/Karnofsky de 90-100 et 23 % un score de performance de 70-80. Quatre-vingt-six pourcent avaient au moins deux lignes de traitement antérieures et 64 % avaient un stade 3 ou plus élevé. Chez ces patients pédiatriques atteints d'un LHC, l'ORR évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante selon les critères de l'IWG de 2007 était de 54,5 %, 1 patient (4,5 %) avait une réponse complète et 11 patients (50,0 %) avaient une réponse partielle, et l'ORR évalué par les critères Lugano de 2014 était de 63,6 %, 4 patients (18,2 %) avaient une réponse complète et 10 patients (45,5 %) avaient une réponse partielle. Les données issues des études cliniques chez les patients adolescents atteints de mélanome sont très limitées et l'efficacité a été établie par extrapolation à partir des données chez l'adulte. Parmi les 5 adolescents participants atteints de mélanome avancé traités dans KEYNOTE-051, aucun patient n'a eu de réponse complète ou partielle, et 1 patient avait une maladie stable.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pembrolizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du lymphome de Hodgkin (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de pembrolizumab a été étudiée chez 2 993 patients atteints de mélanome, de CBNPC ou de carcinome métastatiques ou non résécables ayant reçu des doses allant de 1 à 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines, 2 à 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines ou 200 mg toutes les 3 semaines.

Absorption

Pembrolizumab est administré par voie intraveineuse, la biodisponibilité est donc immédiate et complète.

Distribution

En cohérence avec une distribution extravasculaire limitée, le volume de distribution de pembrolizumab à l'état d'équilibre est faible (~6,0 L ; coefficient de variation CV : 20 %). Pembrolizumab ne se lie pas aux protéines plasmatiques de manière spécifique, ce qui est prévisible pour un anticorps.

Biotransformation

Pembrolizumab est catabolisé par des voies non-spécifiques, son métabolisme ne contribue pas à sa clairance.

Élimination

Après atteinte de la variation maximale à l'état d'équilibre, la clairance du pembrolizumab est approximativement 23 % plus faible (moyenne géométrique, 195 mL/jour [% CV : 40 %] par rapport à la première dose (252 mL/jour [% CV : 37 %]) ; cette baisse de la clairance avec le temps n'est pas considérée comme cliniquement significative. La valeur de la moyenne géométrique (% CV) pour la demi-vie terminale est de 22 jours (32 %) à l'état d'équilibre.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition à pembrolizumab, exprimée par la concentration maximale (C_{max}) ou par l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps, a augmenté proportionnellement à la dose administrée, dans l'intervalle de doses utilisées pour la mesure de l'efficacité. Les concentrations de pembrolizumab à l'état d'équilibre ont été atteintes après 16 semaines d'administrations répétées toutes les 3 semaines et le ratio d'accumulation systémique était de 2,1. Les concentrations minimales (C_{min}) médianes à l'état d'équilibre étaient approximativement de 22 µg/mL à la dose de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines et de 29 µg/mL à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines. L'aire médiane sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre sur 3 semaines ($ASC_{0-3\text{semaines}}$) était de 794 µg·jour/mL à la dose de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines et de 1 053 µg·jour/mL à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines.

Suite à l'administration de 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines chez des patients atteints de LHC, la C_{min} médiane observée à l'état d'équilibre était jusqu'à 40 % plus élevée que celle observée dans d'autres types de tumeur traités avec la même posologie ; cependant la fourchette des concentrations

minimales est similaire. Il n'y a pas de différence notable de la C_{max} médiane entre le LHC et d'autres types de tumeur. Sur la base des données de sécurité disponibles dans le LHC et dans d'autres types de tumeur, ces différences ne sont pas cliniquement significatives.

Populations particulières

Les effets de diverses covariables sur la pharmacocinétique de pembrolizumab ont été évalués par une analyse pharmacocinétique de population. Les facteurs suivants n'ont pas montré d'effet cliniquement important sur la clairance de pembrolizumab : l'âge (de 15 à 94 ans), le sexe, l'origine ethno-géographique, une insuffisance rénale légère ou modérée, une insuffisance hépatique légère ou modérée et la charge tumorale. La relation entre le poids corporel et la clairance est en faveur de l'utilisation d'une dose fixe ou d'une dose basée sur le poids pour assurer un contrôle adéquat et similaire de l'exposition. L'exposition au pembrolizumab de la population pédiatrique (≥ 3 à 17 ans), avec une posologie basée sur le poids de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines, est comparable à celle des adultes avec la même dose.

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance de pembrolizumab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée par rapport à des patients ayant une fonction rénale normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance de pembrolizumab n'a été mise en évidence entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et les patients ayant une fonction rénale normale. Pembrolizumab n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance de pembrolizumab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère et modérée (selon les critères de dysfonction hépatique du US National Cancer Institute) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance de pembrolizumab n'a été mise en évidence entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et ceux ayant une fonction hépatique normale. Pembrolizumab n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

La tolérance de pembrolizumab a été évaluée dans des études de toxicité à doses répétées de 1 et 6 mois chez des singes *Cynomolgus* ayant reçu des doses intraveineuses de 6, 40 ou 200 mg/kg de poids corporel une fois par semaine dans l'étude de 1 mois et une fois toutes les deux semaines dans celle de 6 mois, suivie d'une période sans traitement de 4 mois. Aucun résultat toxicologique significatif n'a été observé et la dose sans effet toxique observable (« no observable adverse effect level » [NOAEL]) dans les deux études était ≥ 200 mg/kg de poids corporel, ce qui a conduit à des expositions 19 et 94 fois plus élevées que l'exposition chez l'Homme aux doses de 10 et 2 mg/kg de poids corporel, respectivement. La dose NOAEL correspond à une exposition 74 fois plus élevée qu'à la dose de 200 mg chez l'Homme.

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec pembrolizumab. On estime que la voie anti PD-1/PD-L1 est impliquée dans le maintien de la tolérance au fœtus pendant la grossesse. Il a été montré que le blocage de la signalisation de PD-L1 dans des modèles murins de grossesse induit une modification de la tolérance au fœtus et conduit à une augmentation des pertes fœtales.

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été conduite avec pembrolizumab. Dans des études de toxicité à doses répétées de 1 et 6 mois chez des singes, aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été constaté ; cependant, de nombreux animaux dans ces études n'étaient pas sexuellement matures.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Saccharose
Polysorbate-80 (E433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments excepté ceux mentionnés en rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans.

Après préparation de la perfusion

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée jusqu'à 42 jours entre 2 °C et 8 °C ou entre 23 °C et 27 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit, une fois dilué, doit être utilisé immédiatement. La solution diluée ne doit pas être congelée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 7 jours entre 2 °C et 8 °C, ou 12 heures à température ambiante, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. En cas de réfrigération, il faut laisser les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon en verre transparent de type I de 10 mL avec un bouchon gris en chlorobutyle ou en bromobutyle enrobé et un opercule amovible en aluminium avec un capuchon flip-off de couleur bleu foncé. Un flacon contient 4 mL de solution à diluer, contenant 100 mg de pembrolizumab.

Présentations : un ou deux flacons par carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation et administration de la perfusion

- N'agitez pas le flacon.
- Laissez revenir le flacon à température ambiante (à 25 °C ou en dessous).
- Avant dilution, le flacon de liquide peut être conservé non réfrigéré (températures à 25 °C ou en dessous) jusqu'à 24 heures.

- Avant administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'un jaunissement. La solution à diluer est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Jetez le flacon si des particules visibles sont observées.
- Retirez le volume nécessaire, jusqu'à 4 mL (100 mg) de solution à diluer et transférez-le dans une poche de perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou du glucose à 50 mg/mL (5 %) pour préparer une solution diluée avec une concentration finale comprise entre 1 et 10 mg/mL. Chaque flacon contient un excédent de 0,25 mL (contenu total de 4,25 mL par flacon) pour assurer l'extraction de 4 mL de solution à diluer. Mélangez la solution diluée en la renversant doucement.
- En cas de réfrigération, il faut laisser les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation. Des particules protéiques translucides à blanches peuvent être visibles dans la solution diluée. Administrez la solution pour perfusion par voie intraveineuse sur 30 minutes en utilisant un filtre en ligne ou additionnel, stérile, non pyrogène, à faible taux d'adsorption des protéines de 0,2 à 5 µm.
- Ne pas co-administrer d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- KEYTRUDA est à usage unique. Jetez tout contenu non utilisé restant dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1024/002
 EU/1/15/1024/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 juillet 2015
 Date de dernier renouvellement : 24 mars 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants du principe actif d'origine biologique

AstraZeneca Pharmaceuticals LP,
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland 21703
Etats-Unis

Boehringer Ingelheim (BIB)
Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Allemagne

MSD Biotech B.V.
Vollenhovermeer 2
5347 JV Oss
Pays-Bas

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. (BIF)
6701 Kaiser Drive
Fremont, California 94555
Etats-Unis

MSD International GmbH (DUB)
Drynam Road
Swords, Dublin K67 P263
Irlande

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et les interventions requises telles que décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Avant la commercialisation de KEYRUDA, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit obtenir dans chaque Etat Membre l'accord de l'Autorité Nationale Compétente sur le contenu et le format du programme d'éducation, y compris le mode de communication, les modalités de distribution, et tout autre aspect de ce programme.

Le programme d'éducation vise à améliorer la connaissance des patients et/ou de leurs soignants sur les signes et symptômes pertinents permettant la détection/identification précoce des potentiels effets indésirables à médiation immunitaire.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer dans chaque Etat Membre où KEYTRUDA est commercialisé que tous les professionnels de santé et patients/soignants susceptibles de prescrire et d'utiliser KEYTRUDA ont accès/disposent de la documentation d'éducation pour le patient.

Le matériel d'éducation pour le patient doit contenir :

- La carte patient

La carte patient doivent contenir les éléments clés suivants :

- Description des principaux signes et symptômes des effets indésirables à médiation immunitaire et importance de les communiquer immédiatement à leur médecin traitant si ces symptômes surviennent
- L'importance de ne pas essayer de traiter soi-même les symptômes sans consulter d'abord leur professionnel de santé
- L'importance de porter sur soi en permanence la carte patient, et de la montrer lors de toute visite médicale à un professionnel de santé autre que le prescripteur (par exemple, des professionnels de santé intervenant en urgence).

La carte rappelle aux patients les symptômes clés qui doivent être rapportés immédiatement au médecin ou à l'infirmier/ère. Il contient également un champ libre pour faire figurer les coordonnées du médecin, et un champ pour alerter les autres médecins que le patient est traité par KEYTRUDA.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
1. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : le titulaire d'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude P204, étude clinique randomisée, de phase III en ouvert comparant le pembrolizumab au brentuximab vedotin chez des sujets atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire – Rapport final d'étude	4 ^{ème} trimestre 2025
2. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : le titulaire d'AMM doit soumettre le rapport final des données de RFS/DMFS et d'OS pour l'étude KN054 : étude clinique de phase III portant sur le pembrolizumab (MK-3475) chez des sujets ayant eu une résection complète d'un mélanome de stade III à haut risque - Rapport final d'étude.	4 ^{ème} trimestre 2027
3. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : afin de mieux caractériser l'efficacité de Keytruda chez les patients atteints de cancers MSI-H/dMMR de l'estomac, des voies biliaires et de l'intestin grêle, le titulaire d'AMM doit soumettre les résultats, y compris les données d'ORR des cohortes K et L de l'étude KEYNOTE-158, une étude de phase II portant sur pembrolizumab (MK-3475) chez des patients préalablement traités, atteints de tumeurs solides avancées.	1 ^{er} trimestre 2025
4. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : afin de mieux caractériser l'efficacité du pembrolizumab en traitement adjuvant des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, le titulaire d'AMM doit soumettre l'analyse intermédiaire prévue au protocole de l'OS pour l'étude KN716 : étude clinique de phase III portant sur le pembrolizumab (MK-3475) chez des sujets ayant eu une résection complète d'un mélanome de stade II à haut risque - Rapport d'étude clinique.	4 ^{ème} trimestre 2028
5. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : afin de mieux caractériser l'efficacité de Keytruda dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules à haut risque de récurrence, le titulaire d'AMM doit soumettre les résultats de l'analyse finale de l'OS pour l'étude KEYNOTE-091. Le titulaire d'AMM doit soumettre les données actualisées du traitement post-progression, et en particulier sur l'utilisation et l'activité de l'anti-PD(L)1 chez les patients préalablement traités par pembrolizumab en adjuvant - Rapport final d'étude.	3 ^{ème} trimestre 2026

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR – PRÉSENTATION DE 1 FLACON
CARTON EXTÉRIEUR – PRÉSENTATION DE 2 FLACONS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEYTRUDA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion
pembrolizumab
100 mg/4 mL

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de 4 mL contient 100 mg de pembrolizumab. Chaque mL de solution à diluer contient 25 mg de pembrolizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate-80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon
2 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.
Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas agiter.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

La solution diluée peut être conservée jusqu'à 7 jours au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
A conserver dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1024/002 (1 flacon)
EU/1/15/1024/003 (2 flacons)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

KEYTRUDA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion
pembrolizumab
100 mg/4 mL
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

KEYTRUDA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion pembrolizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Il est important que vous gardiez la carte avec vous pendant le traitement.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que KEYTRUDA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir KEYTRUDA
3. Comment utiliser KEYTRUDA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver KEYTRUDA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que KEYTRUDA et dans quel cas est-il utilisé ?

KEYTRUDA contient la substance active pembrolizumab, qui est un anticorps monoclonal. KEYTRUDA fonctionne en aidant votre système immunitaire à combattre votre cancer.

KEYTRUDA est utilisé chez l'adulte pour traiter :

- un type de cancer de la peau appelé mélanome
- un type de cancer du poumon appelé cancer bronchique non à petites cellules
- un type de cancer appelé mésothéliome pleural malin (MPM) qui affecte la membrane entre les poumons et la paroi thoracique
- un type de cancer appelé lymphome de Hodgkin classique
- un type de cancer appelé cancer de la vessie (carcinome urothélial)
- un type de cancer de la tête et du cou appelé carcinome épidermoïde de la tête et du cou
- un type de cancer du rein appelé carcinome à cellules rénales
- un type de cancer qui est défini comme étant à instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou avec déficience de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) dans le côlon ou le rectum (appelé cancer colorectal), l'utérus (appelé cancer de l'endomètre), l'estomac (appelé cancer gastrique), de l'intestin grêle (appelé cancer de l'intestin grêle), ou le conduit cholédoque ou de la vésicule biliaire (appelé cancer des voies biliaires)
- un type de cancer appelé cancer de l'œsophage
- un type de cancer du sein appelé cancer du sein triple négatif
- un type de cancer de l'utérus appelé cancer de l'endomètre
- un type de cancer appelé cancer du col de l'utérus
- un type de cancer de l'estomac appelé adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique
- un type de cancer des voies biliaires ou de la vésicule biliaire appelé carcinome des voies biliaires

KEYTRUDA est utilisé chez les enfants et adolescents :

- âgés de 3 ans et plus pour traiter un type de cancer appelé lymphome de Hodgkin classique
- âgés de 12 ans et plus pour traiter un type de cancer appelé mélanome.

Les patients reçoivent KEYTRUDA lorsque leur cancer s'est étendu ou ne peut être retiré par chirurgie.

Les patients reçoivent KEYTRUDA pour contribuer à prévenir la récurrence du cancer après avoir bénéficié d'une chirurgie destinée à retirer le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules ou le carcinome à cellules rénales (traitement adjuvant).

Les patients reçoivent KEYTRUDA avant la chirurgie (traitement néoadjuvant) pour traiter le cancer bronchique non à petites cellules ou le cancer du sein triple négatif, puis continuent de recevoir KEYTRUDA après la chirurgie (traitement adjuvant) pour aider à prévenir la récurrence du cancer.

KEYTRUDA peut être donné en association à d'autres médicaments anti-cancéreux avec ou sans radiothérapie. Il est important que vous lisiez également les notices de ces autres médicaments. Si vous avez des questions sur ces médicaments, veuillez interroger votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir KEYTRUDA ?

Vous ne devez pas recevoir KEYTRUDA

- si vous êtes allergique à pembrolizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »).
- Adressez-vous à votre médecin si vous n'êtes pas sûr.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir KEYTRUDA.

Avant de recevoir KEYTRUDA, informez votre médecin si vous :

- avez une maladie auto-immune (une maladie dans laquelle votre corps attaque ses propres cellules)
- avez une pneumonie ou une inflammation de vos poumons (appelée pneumopathie inflammatoire)
- avez déjà reçu ipilimumab, un autre médicament pour traiter le mélanome et avez eu des effets indésirables graves à cause de ce médicament
- avez eu une réaction allergique à d'autres traitements par anticorps monoclonal
- avez ou avez eu une infection virale chronique du foie, y compris une hépatite B (VHB) ou une hépatite C (VHC)
- avez une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)
- avez une lésion du foie
- avez une lésion du rein
- avez eu une greffe d'organe solide ou une greffe de moelle osseuse (cellules souches) utilisant les cellules souches d'un donneur (allogénique)

En prenant KEYTRUDA, vous pouvez avoir certains effets indésirables graves. Ces effets indésirables peuvent parfois engager le pronostic vital et conduire au décès. Ces effets indésirables peuvent se produire à tout moment au cours du traitement ou même après la fin du traitement. Vous pouvez présenter plus d'un effet indésirable en même temps.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, veuillez appeler ou consulter immédiatement votre médecin. Votre médecin peut vous donner d'autres médicaments pour éviter des complications plus sévères et diminuer vos symptômes. Votre médecin peut supprimer la dose suivante de KEYTRUDA ou arrêter votre traitement par KEYTRUDA.

- inflammation des poumons qui peut se manifester par un essoufflement, des douleurs thoraciques ou une toux
- inflammation des intestins qui peut se manifester par des diarrhées ou des selles plus fréquentes qu'habituellement, des selles noires, goudronneuses, collantes ou des selles présentant du sang ou du mucus, des douleurs sévères/une sensibilité au ventre, des nausées, des vomissements
- inflammation du foie qui peut se manifester par des nausées ou des vomissements, la sensation de manque d'appétit, des douleurs au côté droit du ventre, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, des urines foncées, des saignements ou des bleus apparaissant plus facilement que d'habitude
- inflammation des reins qui peut se manifester par des changements dans la quantité ou la couleur de votre urine

- inflammation des glandes hormonales (en particulier de la thyroïde, de l'hypophyse et de la glande surrénale) qui peut se manifester par des battements rapides du cœur, une perte de poids, une augmentation de la transpiration, une prise de poids, une chute des cheveux, une sensation de froid, une constipation, une voix plus grave, des douleurs musculaires, des vertiges ou des malaises, des maux de tête persistants ou un mal de tête inhabituel
- diabète de type 1, y compris l'acidocétose diabétique (production d'acides dans le sang due au diabète), les symptômes peuvent inclure une sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, un besoin d'uriner plus fréquent, ou une perte de poids, une sensation de fatigue ou une sensation de malaise, des douleurs à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une confusion, une somnolence inhabituelle, une haleine avec une odeur sucrée, un goût sucré ou métallique dans votre bouche ou une odeur différente des urines ou de votre transpiration
- inflammation des yeux qui peut se manifester par une modification de la vue
- inflammation des muscles qui peut se manifester par une douleur ou une faiblesse musculaire
- inflammation du muscle cardiaque qui peut se manifester par un essoufflement, des battements du cœur irréguliers, une sensation de fatigue ou une douleur dans la poitrine (myocardite)
- inflammation du pancréas qui peut se manifester par une douleur abdominale, des nausées et vomissements
- inflammation de la peau qui peut se manifester par un rash, des démangeaisons, des cloques, une desquamation ou des lésions et/ou des ulcères de la bouche ou des muqueuses nasales, de la gorge ou de la zone génitale
- un trouble immunitaire qui peut affecter les poumons, la peau, les yeux et/ou les ganglions lymphatiques (sarcoïdose)
- inflammation du cerveau, qui peut se manifester par une confusion, une fièvre, des problèmes de mémoire ou des convulsions (encéphalite)
- douleur, engourdissement, picotements ou faiblesse dans les bras ou les jambes ; problèmes au niveau de la vessie ou des intestins, y compris un besoin d'uriner plus fréquemment, une incontinence urinaire, une difficulté à uriner et une constipation (myélite)
- inflammation et cicatrisation des voies biliaires, pouvant inclure des douleurs dans la partie supérieure droite de l'abdomen, une augmentation de volume du foie ou de la rate, de la fatigue, des démangeaisons ou un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (cholangite sclérosante)
- inflammation de l'estomac (gastrite)
- diminution de la fonction des glandes parathyroïdes, qui peut se manifester par des crampes ou des spasmes musculaires, de la fatigue et de la faiblesse (hypoparathyroïdie)
- inflammation de l'enveloppe du cœur, qui peut se manifester par une douleur thoracique, un essoufflement ou une sensation de fatigue (péricardite)
- réactions à la perfusion qui peuvent se manifester par un essoufflement, une démangeaison ou un rash, des vertiges ou de la fièvre

Complications, incluant une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chez des patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse (cellules souches) utilisant les cellules souches d'un donneur (allogénique). Ces complications peuvent être sévères et entraîner la mort. Elles peuvent survenir si vous avez reçu ce type de greffe dans le passé ou si vous allez la recevoir dans le futur. Votre médecin surveillera l'apparition de signes et symptômes qui peuvent se manifester par un rash cutané, une inflammation du foie, des douleurs abdominales ou des diarrhées.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas KEYTRUDA aux enfants âgés de moins de 18 ans, à l'exception des enfants :

- âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique
- âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome.

Autres médicaments et KEYTRUDA

Informez votre médecin :

- Si vous prenez d'autres médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire. Ceux-ci peuvent être par exemple des corticostéroïdes, comme la prednisone. Ces médicaments peuvent interférer avec l'effet de KEYTRUDA. Cependant, une fois que vous êtes traité par KEYTRUDA, votre médecin peut vous donner des corticostéroïdes pour réduire les effets indésirables que vous pouvez avoir avec KEYTRUDA. Des corticostéroïdes peuvent aussi vous être donnés avant de recevoir KEYTRUDA en

association à la chimiothérapie pour prévenir et/ou traiter les nausées, vomissements et autres effets indésirables causés par la chimiothérapie.

- Si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse

- Vous ne devez pas utiliser KEYTRUDA si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin le recommande spécifiquement.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'avoir un bébé, informez votre médecin.
- KEYTRUDA peut être nocif pour l'enfant à naître ou provoquer son décès.
- Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par KEYTRUDA et pendant au moins 4 mois après la dernière injection.

Allaitement

- Si vous allaitez, informez votre médecin.
- N'allaitiez pas pendant votre traitement par KEYTRUDA.
- On ne sait pas si KEYTRUDA passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

KEYTRUDA a un effet mineur sur votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Les sensations d'étourdissements, de fatigue ou de faiblesse sont des effets indésirables possibles de KEYTRUDA. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines après l'administration de KEYTRUDA, sauf si vous êtes certain de vous sentir bien.

3. Comment utiliser KEYTRUDA ?

KEYTRUDA vous sera administré en milieu hospitalier sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

- La dose recommandée de KEYTRUDA chez les adultes est soit 200 mg toutes les 3 semaines, soit 400 mg toutes les 6 semaines.
- La dose recommandée de KEYTRUDA chez les enfants et les adolescents âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome est de 2 mg/kg de poids corporel (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 semaines.
- Votre médecin vous administrera KEYTRUDA par perfusion dans votre veine (voie intraveineuse) sur une durée d'environ 30 minutes.
- Votre médecin décidera du nombre d'administrations dont vous avez besoin.

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir KEYTRUDA

- Appelez immédiatement votre médecin pour convenir d'un nouveau rendez-vous.
- Il est très important que vous ne manquiez pas une administration de ce médicament.

Si vous arrêtez de recevoir KEYTRUDA

Arrêter votre traitement peut stopper l'effet du médicament. N'interrompez pas le traitement par KEYTRUDA, sauf si vous en avez discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur votre traitement, demandez à votre médecin.

Vous trouverez également ces informations dans la carte patient qui vous a été remise par votre médecin. Il est important que vous conserviez cette carte et que vous la montriez à votre partenaire ou au personnel soignant.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En prenant KEYTRUDA, vous pouvez avoir des effets indésirables graves. Voir la rubrique 2.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le pembrolizumab seul :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges
- activité réduite de la glande thyroïde
- sensation d'une baisse d'appétit
- mal de tête
- essoufflement ; toux
- diarrhées ; douleurs au ventre ; nausées ; vomissement ; constipation
- démangeaisons ; éruption cutanée
- douleur dans les muscles et les os ; douleur articulaire
- sensation de fatigue ; fatigue ou faiblesse inhabituelles ; gonflement ; fièvre

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection pulmonaire
- diminution du nombre de plaquettes (saignement ou bleus apparaissant plus facilement) ; diminution du nombre de globules blancs (neutrophiles ; lymphocytes)
- réaction liée à la perfusion du médicament
- glande thyroïde hyperactive ; bouffées de chaleur
- diminution du sodium, du potassium ou du calcium dans le sang
- difficulté à dormir
- étourdissements ; inflammation des nerfs provoquant engourdissement, faiblesse, picotement ou brûlure dans les bras et les jambes ; manque d'énergie ; modification du goût
- œil sec
- rythme cardiaque anormal
- pression sanguine élevée
- inflammation des poumons
- inflammation des intestins ; bouche sèche
- inflammation du foie
- éruption cutanée rouge et en relief, parfois avec des bulles ; inflammation de la peau ; zones de peau ayant perdu leur couleur ; peau sèche, qui démange ; perte de cheveux ; problèmes de peau de type acné
- douleur ou sensibilité musculaire ; douleur dans les bras ou les jambes ; douleur des articulations avec gonflement
- maladie pseudo-grippale ; frissons
- augmentation des taux sanguins d'enzymes du foie ; augmentation du calcium dans le sang ; anomalie dans les tests de la fonction rénale

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- diminution du nombre de globules blancs (leucocytes) ; réponse inflammatoire contre les plaquettes ; augmentation du nombre de globules blancs (éosinophiles)
- trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau, les yeux et/ou les ganglions lymphatiques (sarcoïdose)
- diminution de la sécrétion d'hormones produites par les glandes surrénales ; inflammation de l'hypophyse, glande située à la base du cerveau ; inflammation de la thyroïde
- diabète de type 1, y compris l'acidocétose diabétique
- un état dans lequel les muscles deviennent faibles et se fatiguent facilement ; convulsions
- inflammation des yeux ; douleur, irritation, démangeaison ou rougeur des yeux ; sensibilité désagréable à la lumière ; vision de tâches

- inflammation du muscle cardiaque qui peut se manifester par un essoufflement, des battements du cœur irréguliers, une sensation de fatigue ou une douleur dans la poitrine (myocardite) ; inflammation de l'enveloppe du cœur, qui peut se manifester par une douleur thoracique, un essoufflement ou une sensation de fatigue (péricardite) ; accumulation de liquide autour du cœur
- inflammation du pancréas ; inflammation de l'estomac ; une lésion se développant sur la paroi interne de votre estomac ou sur la partie supérieure de votre intestin grêle
- excroissance cutanée avec épaississement de la peau, parfois squameuse ; petites bosses ou tuméfactions ou lésions cutanées ; changement de couleur des cheveux
- inflammation de la gaine qui entoure les tendons
- inflammation des reins
- augmentation de l'amylase, enzyme qui dégrade l'amidon

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- réponse inflammatoire contre les globules rouges ; une maladie appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire dans laquelle le système immunitaire fabrique un trop grand nombre de cellules luttant contre l'infection appelées histiocytes et lymphocytes qui peuvent provoquer divers symptômes ; sensation de faiblesse, d'étourdissement, d'essoufflement, ou si votre peau semble pâle (signes d'un faible taux de globules rouges, possiblement en raison d'un type d'anémie appelée érythroblastopénie)
- diminution de la fonction des glandes parathyroïdes, qui peut se manifester par des crampes ou des spasmes musculaires, de la fatigue et de la faiblesse
- inflammation transitoire des nerfs provoquant douleur, faiblesse et paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré) ; inflammation du cerveau pouvant se manifester par une confusion, une fièvre, des problèmes de mémoire ou des convulsions (encéphalite) ; douleur, engourdissement, picotements ou faiblesse dans les bras ou les jambes ; problèmes au niveau de la vessie ou des intestins y compris un besoin d'uriner plus fréquemment, une incontinence urinaire, une difficulté à uriner et une constipation (myélite) ; gonflement du nerf optique pouvant entraîner une perte de vision d'un œil ou des deux yeux, une douleur lors des mouvements oculaires et/ou une perte de la vision des couleurs (névrite optique) ; inflammation de la membrane autour de la moelle épinière et du cerveau, pouvant se traduire par une raideur de la nuque, des maux de tête, de la fièvre, une sensibilité oculaire à la lumière, des nausées ou des vomissements (méningite)
- inflammation des vaisseaux sanguins
- absence ou réduction des enzymes digestives produites par le pancréas (insuffisance pancréatique exocrine) ; trou dans l'intestin grêle ; maladie coeliaque (caractérisée par des symptômes tels que des douleurs à l'estomac, une diarrhée et des ballonnements après la consommation d'aliments contenant du gluten)
- inflammation des voies biliaires
- démangeaisons, cloques, desquamation ou lésions et/ou ulcères de la bouche ou des muqueuses nasales, de la gorge ou de la zone génitale (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique) ; boutons rouges, sensibles sous la peau
- maladie dans laquelle le système immunitaire attaque les glandes productrices des sécrétions du corps, telles que les larmes et la salive (syndrome de Sjögren)
- inflammation de la vessie, qui peut se manifester par une miction fréquente et/ou douloureuse, une envie pressante d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pression dans la partie inférieure de l'abdomen

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les études cliniques avec pembrolizumab en association à la chimiothérapie ou à la chimiothérapie avec radiothérapie :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges ; diminution du nombre de globules blancs (neutrophiles) ; diminution du nombre de plaquettes (saignement ou bleus apparaissant plus facilement)
- diminution de l'activité de la glande thyroïde
- diminution du potassium dans le sang ; sensation d'une baisse d'appétit
- difficulté à dormir
- inflammation des nerfs provoquant engourdissement, faiblesse, picotement ou brûlure dans les bras et les jambes ; mal de tête ; étourdissements

- souffle court ; toux
- diarrhée ; nausées ; vomissements ; douleur au ventre ; constipation
- éruption cutanée ; chute de cheveux ; démangeaisons
- douleur dans les muscles et les os ; douleur des articulations
- sensation de fatigue ; fatigue ou faiblesse inhabituelles ; fièvre ; gonflement
- augmentation des taux sanguins de l'enzyme hépatique alanine aminotransférase ; augmentation des taux sanguins de l'enzyme hépatique aspartate aminotransférase

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection pulmonaire
- diminution du nombre de globules blancs (neutrophiles) avec une fièvre ; diminution du nombre de globules blancs (leucocytes, lymphocytes)
- réaction liée à la perfusion du médicament
- diminution de la sécrétion d'hormones produites par les glandes surrénales ; glande thyroïde hyperactive ; inflammation de la thyroïde
- diminution du sodium ou du calcium dans le sang
- modification du goût
- œil sec
- rythme cardiaque anormal
- hypertension
- inflammation des poumons
- inflammation des intestins ; inflammation de l'estomac ; bouche sèche
- inflammation du foie
- éruption cutanée rouge et en relief, parfois avec des bulles ; inflammation de la peau ; problèmes de peau de type acné ; peau sèche qui démange
- douleur, courbatures ou sensibilité musculaires ; douleur dans les bras ou les jambes ; douleur des articulations avec gonflement
- atteinte rénale soudaine
- maladie pseudo-grippale ; frissons
- augmentation de la bilirubine dans le sang ; augmentation du taux sanguin de l'enzyme hépatique phosphatase alcaline ; anomalie des tests de la fonction rénale ; augmentation du calcium dans le sang

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- réponse inflammatoire contre les globules rouges ; augmentation du nombre de globules blancs (éosinophiles)
- inflammation de l'hypophyse, glande située à la base du cerveau
- diabète de type I, y compris l'acidocétose diabétique
- inflammation du cerveau, qui peut se manifester par une confusion, de la fièvre, des problèmes de mémoire ou des convulsions (encéphalite) ; convulsions ; manque d'énergie
- inflammation des yeux ; douleur, irritation, démangeaison ou rougeur des yeux ; sensibilité désagréable à la lumière ; vision de tâches
- inflammation du muscle cardiaque, qui peut se manifester par un essoufflement, des battements cardiaques irréguliers, une sensation de fatigue ou des douleurs thoraciques (myocardite) ; inflammation de l'enveloppe du cœur, qui peut se manifester par une douleur thoracique, un essoufflement ou une sensation de fatigue (péricardite) ; accumulation de liquide autour du cœur
- inflammation des vaisseaux sanguins
- inflammation du pancréas ; une lésion se développant sur la paroi interne de votre estomac ou sur la partie supérieure de votre intestin grêle
- excroissance cutanée avec épaissement de la peau, parfois squameuse ; zones de peau ayant perdu leur couleur ; petites bosses ou tuméfactions ou lésions cutanées
- inflammation de la gaine qui entoure les tendons
- inflammation des reins ; inflammation de la vessie, qui peut se manifester par une miction fréquente et/ou douloureuse, une envie pressante d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pesanteur dans la partie inférieure de l'abdomen
- augmentation des concentrations de l'amylase, une enzyme qui dégrade l'amidon

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- réponse inflammatoire contre les plaquettes
- trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau, les yeux et/ou les ganglions lymphatiques (sarcoïdose)
- diminution de la fonction des glandes parathyroïdes, qui peut se manifester par des crampes ou des spasmes musculaires, de la fatigue et de la faiblesse
- un état dans lequel les muscles deviennent faibles et se fatiguent facilement ; inflammation transitoire des nerfs provoquant douleur, faiblesse et paralysie des extrémités (syndrome de Guillain-Barré) ; douleur, engourdissement, picotements ou faiblesse dans les bras ou les jambes ; problèmes au niveau de la vessie ou des intestins y compris un besoin d'uriner plus fréquemment, une incontinence urinaire, une difficulté à uriner et une constipation (myélite) ; gonflement du nerf optique pouvant entraîner une perte de vision d'un œil ou des deux yeux, une douleur lors des mouvements oculaires et/ou une perte de la vision des couleurs (névrite optique) ; inflammation de la membrane autour de la moelle épinière et du cerveau, pouvant se traduire par une raideur de la nuque, des maux de tête, de la fièvre, une sensibilité oculaire à la lumière, des nausées ou des vomissements (méningite)
- absence ou réduction des enzymes digestives produites par le pancréas (insuffisance pancréatique exocrine) ; trou dans l'intestin grêle ; maladie coeliaque (caractérisée par des symptômes tels que des douleurs à l'estomac, une diarrhée et des ballonnements après la consommation d'aliments contenant du gluten)
- inflammation des voies biliaires
- démangeaisons, cloques, desquamation ou lésions, et/ou ulcères de la bouche ou des muqueuses du nez, de la gorge ou de la zone génitale (syndrome de Stevens-Johnson) ; boutons rouges, sensibles sous la peau ; changement de couleur des cheveux
- maladie dans laquelle le système immunitaire attaque les glandes productrices des sécrétions du corps, telles que les larmes et la salive (syndrome de Sjögren)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les études cliniques avec pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- infections urinaires (fréquence accrue des mictions et douleur lors des mictions)
- diminution du nombre de globules rouges
- activité réduite de la glande thyroïde
- sensation d'une baisse d'appétit
- maux de tête ; modification du goût
- pression sanguine élevée
- essoufflement ; toux
- diarrhées ; douleur au ventre ; nausées ; vomissements ; constipation
- éruption cutanée ; démangeaisons
- douleurs articulaires ; douleur dans les muscles et les os ; douleur, courbatures ou sensibilité musculaires ; douleur dans les bras ou les jambes
- sensation de fatigue ; fatigue ou faiblesse inhabituelles ; gonflement ; fièvre
- augmentation des taux de lipase, une enzyme qui dégrade les graisses ; augmentation des taux sanguins des enzymes du foie ; anomalie des tests de la fonction rénale

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection pulmonaire
- diminution du nombre de globules blancs (neutrophiles, lymphocytes, leucocytes), diminution du nombre de plaquettes (saignement ou bleus apparaissant plus facilement)
- réaction liée à la perfusion du médicament
- diminution de la sécrétion d'hormones produites par les glandes surrénales ; glande thyroïde hyperactive ; inflammation de la thyroïde
- diminution du sodium, du potassium ou du calcium dans le sang
- difficulté à dormir
- étourdissements ; inflammation des nerfs provoquant engourdissement, faiblesse, picotement ou brûlure dans les bras et les jambes ; manque d'énergie
- œil sec
- rythme cardiaque anormal

- inflammation des poumons
- inflammation des intestins ; inflammation du pancréas ; inflammation de l'estomac ; bouche sèche
- inflammation du foie
- éruption cutanée rouge et en relief, parfois avec des bulles ; inflammation de la peau ; peau sèche ; problème de peau de type acné ; perte des cheveux
- douleur des articulations avec gonflement
- inflammation des reins
- maladie pseudo-grippale ; frissons
- augmentation des concentrations de l'amylase, une enzyme qui dégrade l'amidon ; augmentation de la bilirubine dans le sang ; augmentation des taux sanguins d'une enzyme du foie connue sous le nom de phosphatase alcaline ; augmentation du calcium dans le sang

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- augmentation du nombre de globules blancs (éosinophiles)
- inflammation de l'hypophyse, glande située à la base du cerveau
- diabète de type I, y compris l'acidocétose diabétique
- un état dans lequel les muscles deviennent faibles et se fatiguent facilement ; inflammation du cerveau pouvant se manifester par une confusion, une fièvre, des problèmes de mémoire ou des convulsions (encéphalite)
- inflammation des yeux ; douleur, irritation, démangeaison ou rougeur des yeux ; sensibilité désagréable à la lumière ; vision de tâches
- inflammation du muscle cardiaque, qui peut se manifester par un essoufflement, des battements de cœur irréguliers, une sensation de fatigue ou des douleurs dans la poitrine (myocardite) ; accumulation de liquide autour du cœur
- inflammation des vaisseaux sanguins
- une lésion se développant sur la paroi interne de votre estomac ou sur la partie supérieure de votre intestin grêle
- peau sèche, qui démange ; excroissance cutanée avec épaissement de la peau, parfois squameuse ; zones de peau ayant perdu leur couleur ; petites bosses ou tuméfactions ou lésions cutanées ; changements de couleur des cheveux
- inflammation de la gaine qui entoure les tendons

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- diminution de la fonction des glandes parathyroïdes, qui peut se manifester par des crampes ou des spasmes musculaires, de la fatigue et de la faiblesse
- gonflement du nerf optique pouvant entraîner une perte de vision d'un œil ou des deux yeux, une douleur lors des mouvements oculaires et/ou une perte de la vision des couleurs (névrite optique)
- trou dans l'intestin grêle
- démangeaisons, cloques, desquamation ou lésions et/ou ulcères de la bouche ou des muqueuses nasales, de la gorge ou de la zone génitale (nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Stevens-Johnson)
- maladie dans laquelle le système immunitaire attaque les glandes productrices des sécrétions du corps, telles que les larmes et la salive (syndrome de Sjögren)
- inflammation de la vessie, qui peut se manifester par une miction fréquente et/ou douloureuse, une envie pressante d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pesanteur dans la partie inférieure de l'abdomen

Autres effets indésirables qui ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (ne peuvent pas être estimés à partir des données disponibles)

- absence ou réduction des enzymes digestives produites par le pancréas (insuffisance pancréatique exocrine) ; maladie coeliaque (caractérisée par des symptômes tels que des douleurs à l'estomac, une diarrhée et des ballonnements après la consommation d'aliments contenant du gluten)

L'éruption cutanée est plus fréquente lorsque KEYTRUDA est administré en association à l'enfortumab vedotin que lorsque KEYTRUDA est administré seul.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver KEYTRUDA

Flacon non ouvert

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

Après préparation de la perfusion

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée jusqu'à 42 jours entre 2 °C et 8 °C ou entre 23 °C et 27 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit, une fois dilué, doit être utilisé immédiatement. La solution diluée ne doit pas être congelée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 7 jours entre 2 °C et 8 °C, ou 12 heures à température ambiante, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. En cas de réfrigération, il faut laisser les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation.

Ne pas conserver de fraction non utilisée de la solution pour perfusion en vue de la réutiliser. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient KEYTRUDA

La substance active est pembrolizumab.

Un flacon de 4 mL contient 100 mg de pembrolizumab.

Chaque mL de solution à diluer contient 25 mg de pembrolizumab.

Les autres composants sont la L-histidine, le chlorhydrate de L-histidine monohydraté, le saccharose et le polysorbate-80 et de l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que KEYTRUDA et contenu de l'emballage extérieur

KEYTRUDA est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, pH 5,2 – 5,8. Il est disponible en boîtes contenant un ou deux flacons en verre.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Pays-Bas

Fabricant

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 27802 47
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Préparation et administration de la perfusion

- N'agitez pas le flacon.
- Laissez le flacon revenir à température ambiante (à 25 °C ou en dessous).
- Avant dilution, le flacon de liquide peut être conservé non réfrigéré (températures à 25 °C ou en dessous) jusqu'à 24 heures.
- Avant administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une décoloration. La solution à diluer est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Jetez le flacon si des particules visibles sont observées.

- Retirez le volume nécessaire, jusqu'à 4 mL (100 mg) de solution à diluer et transférez-le dans une poche de perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou du glucose à 50 mg/mL (5 %) pour préparer une solution diluée avec une concentration finale de 1 à 10 mg/mL. Chaque flacon contient un excédent de 0,25 mL (contenu total de 4,25 mL par flacon) pour assurer l'extraction de 4 mL de solution à diluer. Mélangez la solution diluée en la renversant doucement.
- La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée jusqu'à 42 jours entre 2 °C et 8 °C ou entre 23 °C et 27 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit, une fois dilué, doit être utilisé immédiatement. La solution diluée ne doit pas être congelée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 7 jours entre 2 °C et 8 °C, ou 12 heures à température ambiante, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. En cas de réfrigération, il faut laisser les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation. Des particules protéiques translucides à blanches peuvent être visibles dans la solution diluée. Administrez la solution pour perfusion par voie intraveineuse sur 30 minutes en utilisant un filtre en ligne ou additionnel, stérile, non pyrogène, à faible taux d'adsorption des protéines 0,2 à 5 µm.
- Ne pas co-administrer d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- KEYTRUDA est à usage unique. Jetez tout contenu non utilisé restant dans le flacon.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale.