

N/Réf. : CIS 6 268 921 4

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

« KEYTRUDA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion »

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : **14/12/2021**

Nom du demandeur : **MSD FRANCE**

Dénomination du médicament : **KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.**

DCI/nom de code : **pembrolizumab**

Indication thérapeutique revendiquée :

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néo adjuvant, 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, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion » dans l'indication thérapeutique :

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

« KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néo adjuvant, 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, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : **22 FEV. 2022**

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE

**Directrice générale adjointe
chargée des opérations**

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- **Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :**

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- **Au plan clinique :**

Besoin médical / nombre de patients estimés :

En 2020, le cancer du sein était la tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée (30,6%) et la principale cause de décès par cancer (17,7%) chez les femmes (European Cancer Information System).

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est associé à un stade plus avancé au diagnostic, à un risque plus élevé de récurrence à distance, en particulier au niveau viscéral et cérébral, et un pronostic plus sombre. La plupart des rechutes se produisent dans les trois premières années après la chirurgie. Les taux de survie sans événement et de survie globale à 5 ans sont respectivement de ~71 % et ~77 % pour les patients présentant un stade clinique II-III.

D'après les recommandations de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) et du réseau national américain de lutte contre le cancer (NCCN), la prise en charge du CSTN au stade précoce repose sur une chimiothérapie systémique administrée avant (néoadjuvant) ou après (adjuvant) la chirurgie. Pour le cancer du sein à haut risque et au stade précoce, la chimiothérapie néoadjuvante (NACT) est considérée comme l'option de choix car elle peut augmenter la capacité à réséquer les tumeurs, accroître les taux de chirurgie conservatrice, permettre l'évaluation in vivo de l'efficacité du traitement systémique et fournir des informations sur le pronostic à long terme (Cardoso, 2019 ; NCCN 2021). Si la chimiothérapie adjuvante est généralement employée au stade I, la NACT est préférée pour les maladies de stade II et III (Burstein, 2021).

Dans cette population, le taux de survie sans événements à 5 ans est de 71% et la survie globale de 77%. Le recours à la chimiothérapie néoadjuvante (anthracyclines, taxanes et carboplatine) permet d'attendre un niveau de réponse complète pathologique (pCR) d'environ 50%, il reste toutefois une part importante des patientes qui n'atteint pas la pCR au moment de la chirurgie, avec un taux de récurrence élevé (survie sans événements à 5 ans d'environ 58% et survie globale 66,5%). Il existe donc un besoin médical non couvert dans cette population de CSTN à haut risque, en termes de prévention de récurrence et de gain en survie globale.

La demande d'accès précoce concerne les patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

Selon la classification des tumeurs cancéreuses solides de l'Union internationale contre le cancer (UICC), il s'agit des patients de stade II et III, correspondant aux stades T1c, N1-N2, ou T2-3, N0-N2 ou T4a-d, N0-N2 (comprenant les cancers du sein inflammatoire : T4d).

Selon les derniers chiffres de l'Institut National du Cancer (INCa), l'incidence du cancer du sein en France est estimée à 58 459 personnes par an en 2018, parmi lesquels, 15% sont des cancers du sein triple négatif, soit 8 769 patients.

Au diagnostic, 90% des patients ont un stade localisé ou localement avancé (correspondant aux stades I, II et III), soit 7 892 patients. Parmi ces patients, 15,9% sont diagnostiqués à un stade I (n=1 255), 59,4% à un stade II (n=4 688) et 24,7% à un stade III (n=1 949).

Le nombre de patients avec un cancer du sein triple négatif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence peut être estimé à 6 637 patients par an (n=4 688 + 1 949).

Le pembrolizumab (KEYTRUDA) bénéficie déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans d'autres indications.

Le pembrolizumab est en cours d'évaluation au niveau européen dans le cadre d'une procédure d'extension d'indication (EMA/H/C/003820/III/0110) dans une indication identique à cette demande d'accès précoce. L'avis du Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments est attendu dans le courant du premier semestre 2022.

Les données cliniques supportant cette demande sont issues de l'étude pivot KEYNOTE-522, étude de phase III, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, comparant : pembrolizumab en association à une chimiothérapie néoadjuvante (paclitaxel + carboplatine pendant 4 cycles puis doxorubicine ou épirubicine + cyclophosphamide pendant 4 cycles), puis poursuivi comme traitement adjuvant en monothérapie *versus* la même chimiothérapie néoadjuvante, et un placebo dans la phase adjuvante. Les 1174 patients ont été randomisés selon un ratio (2 :1) : 784 dans le bras pembrolizumab et 390 dans le bras contrôle.

Concernant le rapport efficacité/effets indésirables :

Dans la population en intention de traiter (ITT), l'ajout du pemrolizumab a démontré :

- Une amélioration du taux de pCR statistiquement significative à l'analyse intermédiaire (IA1) confirmée à l'analyse finale (pCR rate 64% vs 54.7%, Δ 9.2% (95%CI 2.8, 15.6), $p=0.00221$).
- Un bénéfice en survie sans événements (SSE) statistiquement significatif en faveur du pembrolizumab lors de l'analyse intermédiaire (IA4): SSE Hazard Ratio (HR) de 0.63 (95% CI: 0.48, 0.82), avec une p-value unilatérale de 0.0003093. Le taux de SSE à 24 mois était de 87.8% (85.3, 89.9) vs 81% (76.8, 84.6). Ce gain est considéré comme cliniquement pertinent. L'analyse a été réalisée alors que tous les patients avaient déjà au moins un an de suivi après la fin ou l'interruption de la phase de traitement. La durée de suivi médiane était de 37 mois, la majorité des récurrences survenant dans les 3 ans.
- Il n'a pas été observé d'effet délétère sur la survie globale avec un HR de 0.72 (95%CI 0.51, 1.02)
- Pas de preuves d'un défaut d'efficacité dans des sous-groupes de la population de l'essai KEYNOT-522 à ce stage pouvant justifier une restriction d'indication

Le profil de tolérance est dominé par d'importantes toxicités dans la phase adjuvante (association pembrolizumab + chimiothérapie cytotoxique) qui peuvent pour une large part être attribuée au traitement cytotoxique. Les événements plus fréquemment retrouvés dans le bras pembrolizumab (différence d'incidence $\geq 5\%$) que dans le bras placebo étaient diarrhée, rash, fièvre, baisse de l'appétit, hypothyroïdie et hypokaliémie, en ligne avec le profil de toxicité connu du pembrolizumab.

Parmi les événements et effets indésirables sévères (grades 3-5), une légère augmentation de la fréquence est observée dans le bras pembrolizumab- toutes phases (respectivement 82.4% et 77.1%) par rapport au placebo (respectivement 78.7% et 73.3%). A nouveau le profil de toxicité dans la phase adjuvante est dominé par une toxicité hématologique similaire entre les deux bras et pouvant être attribuée à la chimiothérapie cytotoxique. Le seul effet indésirable grave retrouvé à une fréquence plus élevée dans le bras pembrolizumab est l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase.

Concernent les événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement, le plus haut taux d'incidence est observé dans la phase néoadjuvante (29.9% vs 15.4% dans les bras pembrolizumab et placebo respectivement), et reste environ deux fois supérieur dans le bras placebo toutes phases du traitement combinées (35% vs 15.3%). La majorité des événements indésirables sont survenus chez moins de 1% des sujets, ce qui ne permet pas d'établir un profil clair des EI conduisant à l'arrêt du traitement.

La qualité de vie a été mesurée à l'aide des auto-questionnaires : EORTC QLQ-C30 et EQ-5D,5L PRO, l'analyse des données de qualité de vie constituait un critère de jugement secondaire non hiérarchisé. Dans la phase néoadjuvante, une dégradation légèrement plus marquée mais non statistiquement significative est observée dans le bras pembolizumab pour les scores d'état de santé global/de la qualité de vie, et de fonctionnement émotionnel, tandis que la différence est plus marquée sur le score de fonctionnement physique (-2.91 [95% CI : -5.17, -0.66] p.value 0.0114). Dans la phase adjuvante, on observe une amélioration des scores de qualité de vie similaire entre les deux bras (+2.47 ; +2.88).

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «KEYTRUDA » dans l'indication thérapeutique :

“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, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence.”.

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

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, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

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.

Posologie

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

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

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

Dans le traitement néoadjuvant et adjuvant du CSTN, les patients doivent être traités par KEYTRUDA en néoadjuvant en association à la 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 la chimiothérapie ne doivent pas recevoir KEYTRUDA en monothérapie en traitement adjuvant.

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 d'origine immunologique	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
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.

Effets indésirables d'origine immunologique	Sévérité	Modification de traitement
Hépatite	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 ≥ 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 d'origine immunologique	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 d'origine immunologique n'est pas connue.

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

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

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. KEYTRUDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou 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.

Mode d'administration

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

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

Pour les instructions concernant la 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 d'origine immunologique

Des effets indésirables d'origine immunologique, y compris des cas sévères et d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab. La plupart des effets indésirables d'origine immunologique 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 d'origine immunologique ont également été rapportés après la dernière administration de pembrolizumab. Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément.

En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, 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 d'origine immunologique 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 d'origine immunologique de Grade 3 récurrent et pour toute toxicité due à un effet indésirable d'origine immunologique 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 d'origine immunologique

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'événements 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 d'origine immunologique

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'événements 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 d'origine immunologique

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 événements de Grade 2, et dose initiale de 1-2 mg/kg par jour pour les événements 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 d'origine immunologique

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 d'origine immunologique

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 d'origine immunologique, 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'événement 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 d'origine immunologique

Des réactions cutanées sévères d'origine immunologique 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 d'origine immunologique

Les effets indésirables supplémentaires suivants, d'origine immunologique 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 et cystite non infectieuse (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 d'origine immunologique de Grade 3 récurrent et pour tout effet indésirable d'origine immunologique 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 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).

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 ; 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 d'origine immunologique 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 cliniquement significatives rénale (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 de signalement 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 de signalement 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 d'origine immunologique (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 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 d'origine immunologique. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après initiation d'un traitement médical approprié ou arrêt de pembrolizumab (voir « Description d'une sélection d'effets indésirables » ci-dessous).

Les fréquences mentionnées ci-dessous et dans le tableau 2 sont basées sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur.

Pembrolizumab en monothérapie (voir rubrique 4.2)

La sécurité de pembrolizumab en monothérapie a été évaluée dans des études cliniques chez 6 185 patients atteints d'un mélanome avancé, d'un mélanome de stade III réséqué (traitement adjuvant), d'un CBNPC, d'un LHc, d'un carcinome urothélial, d'un CETEC ou d'un cancer colorectal 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 7,6 mois (de 1 jour à 47 mois) et les effets indésirables les plus fréquents avec pembrolizumab étaient : fatigue (32 %), nausée (21 %) et diarrhée (21 %). 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 d'origine immunologique et des réactions sévères liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Pembrolizumab en association à une chimiothérapie (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 a été évaluée dans des études cliniques chez 2 033 patients atteints d'un CBNPC, d'un CETEC, d'un cancer de l'oesophage ou d'un CSTN recevant 200 mg, 2 mg/kg de poids corporel ou 10 mg/kg de poids corporel de pembrolizumab toutes les 3 semaines. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : anémie (52 %), nausées (52 %), fatigue (37 %), constipation (34 %), neutropénie (33 %), diarrhée (32 %), diminution de l'appétit (30%), et vomissements (28 %). Les incidences des effets indésirables de Grades 3-5 chez les patients avec un CBNPC étaient de 67 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 66 % 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, et 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, et chez les patients atteints d'un CSTN étaient de 78 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 74 % 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 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*

	Monothérapie	En association avec une chimiothérapie
Infections et infestations		
Très fréquent		pneumonie
Fréquent	pneumonie	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	anémie	neutropénie, anémie, thrombopénie, leucopénie
Fréquent	thrombopénie, neutropénie, lymphopénie	neutropénie fébrile, lymphopénie
Peu fréquent	leucopénie, éosinophilie	éosinophilie
Rare	thrombopénie immunologique, anémie hémolytique, érythroblastopénie, lymphohistiocytose hémophagocytaire	
Affections du système immunitaire		
Fréquent	réaction liée à la perfusion ^a	réaction liée à la perfusion ^a
Peu fréquent	sarcoïdose	
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide	

	Monothérapie	En association avec une chimiothérapie
Affections endocriniennes		
Très fréquent	hypothyroïdie ^b	hypothyroïdie
Fréquent	hyperthyroïdie, thyroidite ^c	hyperthyroïdie ^d
Peu fréquent	insuffisance surrénalienne ^e , hypophysite ^f	insuffisance surrénalienne, hypophysite ^f , thyroidite ^c
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	diminution de l'appétit	hypokaliémie, diminution de l'appétit
Fréquent	hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie	hyponatrémie, hypocalcémie
Peu fréquent	diabète de type I ^g	diabète de type I
Affections psychiatriques		
Très fréquent		insomnie
Fréquent	insomnie	
Affections du système nerveux		
Très fréquent	céphalée	neuropathie périphérique, céphalées, étourdissements
Fréquent	étourdissements, neuropathie périphérique, léthargie, dysgueusie	léthargie, dysgueusie
Peu fréquent	épilepsie	épilepsie
Rare	encéphalite ^h , syndrome de Guillain-Barré ⁱ , myélite ^j , syndrome myasthénique ^k , méningite (aseptique) ^l	encéphalite, syndrome de Guillain-Barré ⁱ
Affections oculaires		
Fréquent	sécheresse oculaire	sécheresse oculaire
Peu fréquent	uvéite ^m	
Rare	syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	uvéite
Affections cardiaques		
Fréquent	arythmie cardiaque [†] (y compris fibrillation auriculaire)	arythmie cardiaque [†] (y compris fibrillation auriculaire)
Peu fréquent	myocardite, épanchement péricardique, péricardite	myocardite ⁿ , épanchement péricardique, péricardite

	Monothérapie	En association avec une chimiothérapie
Affections vasculaires		
Très fréquent		
Fréquent	hypertension	hypertension
Peu fréquent		vascularite ^o
Rare	vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	dyspnée, toux	dyspnée, toux
Fréquent	pneumopathie inflammatoire ^p	pneumopathie inflammatoire ^p
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	diarrhée, douleurs abdominales ^q , nausées, vomissements, constipation	nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales ^q , constipation
Fréquent	colite ^r , sécheresse buccale	colite ^r , sécheresse buccale, gastrite
Peu fréquent	pancréatite ^s , gastrite, ulcération gastro-intestinale ^t	pancréatite ^s , ulcération gastro-intestinale ^t
Rare	perforation de l'intestin grêle	
Troubles hépatobiliaires		
Fréquent		hépatite ^u
Peu fréquent	hépatite ^u	
Rare	cholangite sclérosante	cholangite sclérosante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	éruption cutanée ^v , prurit ^w	alopécie, éruption cutanée ^v , prurit ^w
Fréquent	réactions cutanées sévères ^x , érythème, dermatite, sécheresse cutanée, vitiligo ^y , eczéma, alopecie, dermatite acnéiforme	réactions cutanées sévères ^x , érythème, dermatite, sécheresse cutanée
Peu fréquent	psoriasis, kératose lichénoïde ^z , papule, modification de la couleur des cheveux	psoriasis, eczéma, kératose lichénoïde, dermatite acnéiforme, vitiligo ^y
Rare	nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux	érythème noueux, papule, modification de la couleur des cheveux

	Monothérapie	En association avec une chimiothérapie
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Très fréquent	douleur musculo-squelettique ^{aa} , arthralgie	douleur musculo-squelettique ^{aa} , arthralgie
Fréquent	douleur aux extrémités, myosite ^{bb} , arthrite ^{cc}	myosite ^{bb} , douleur aux extrémités, arthrite ^{cc}
Peu fréquent	ténosynovite ^{dd}	ténosynovite ^{dd}
Rare	syndrome de Sjögren	syndrome de Sjögren
Troubles du rein et des voies urinaires		
Fréquent		insuffisance rénale aiguë
Peu fréquent	néphrite ^{ee}	néphrite ^{ee}
Rare	cystite non infectieuse	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	fatigue, asthénie, œdème ^{ff} , fièvre	fatigue, asthénie, fièvre, œdème ^{ff}
Fréquent	syndrome pseudo-grippal, frissons	syndrome pseudo-grippal, frissons
Investigations		
Très fréquent		augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la créatininémie
Fréquent	augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase, hypercalcémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la créatininémie	hypercalcémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la bilirubinémie
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 bradyarythmie et tachyarythmie.

Les termes suivants représentent un groupe d'événements liés qui décrivent un état pathologique plutôt qu'un événement isolé :

- réaction liée à la perfusion (hypersensibilité médicamenteuse, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité, réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion et syndrome de relargage des cytokines)
- hypothyroïdie (myxœdème)
- thyroïdite (thyroïdite auto-immune, troubles thyroïdiens et thyroïdite aiguë)

- d. hyperthyroïdie (maladie de Basedow)
- e. insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison, insuffisance corticosurrénalienne aiguë, insuffisance cortico-surrénalienne secondaire)
- f. hypophysite (hypopituitarisme)
- g. diabète de type 1 (acidocétose diabétique)
- h. encéphalite (encéphalite auto-immune, encéphalite non infectieuse)
- i. syndrome de Guillain-Barré (neuropathie axonale et polyneuropathie démyélinisante)
- j. myélite (y compris myélite transverse)
- k. syndrome myasthénique (myasthénie grave, y compris exacerbation)
- l. méningite aseptique (méningite, méningite non infectieuse)
- m. uvéite (choriorétinite, iritis et iridocyclite)
- n. myocardite (myocardite auto-immune)
- o. vascularite (vascularite du système nerveux central, aortite, artérite à cellules géantes)
- p. pneumopathie inflammatoire (pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie organisée, pneumopathie à médiation immunitaire)
- q. douleur abdominale (gêne abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse)
- r. colite (colite microscopique, entérocolite, entérocolite hémorragique, colite auto-immune et entérocolite à médiation immunitaire)
- s. pancréatite (pancréatite auto-immune, pancréatite aiguë et pancréatite à médiation immunitaire)
- t. ulcération gastro-intestinale (ulcère gastrique et ulcère duodénal)
- u. hépatite (hépatite auto-immune, hépatite à médiation immunitaire, atteinte hépatique d'origine médicamenteuse et hépatite aiguë)
- v. éruption cutanée (éruption cutanée érythémateuse, éruption folliculaire, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculaire et rash génital)
- w. prurit (urticaire, urticaire papuleuse et prurit génital)
- x. réactions cutanées sévères (dermatite exfoliative généralisée, rash exfoliatif, pemphigus, et événements suivants de Grade ≥ 3 : dermatose aiguë fébrile neutrophilique, contusion, escarres de décubitus, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriasiforme, éruption médicamenteuse, érythème polymorphe, jaunisse, lichen plan, lichen plan buccal, pemphigoïde, prurit, prurit génital, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption maculo-papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption pustuleuse, lésion cutanée, nécrose cutanée et éruption cutanée toxique)
- y. vitiligo (dépigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée et hypopigmentation de la paupière)
- z. kératose lichénoïde (lichen plan et lichen scléreux)
- aa. douleur musculo-squelettique (gêne musculo-squelettique, douleur dorsale, raideur musculo-squelettique, douleur thoracique musculo-squelettique et torticolis)
- bb. myosite (myalgie, myopathie, myosite nécrosante, pseudo-polyarthrite rhizomélique et rhabdomyolyse)
- cc. arthrite (gonflement des articulations, polyarthrite et épanchement artriculaire)
- dd. ténosynovite (tendinite, synovite et douleur aux tendons)
- ee. néphrite (néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle et insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë ou atteinte rénale aiguë avec néphrite avérée, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite membranaeuse)
- ff. œdème (œdème périphérique, œdème généralisé, surcharge liquidienne, rétention liquidienne, œdème palpébral et œdème labial, œdème du visage, œdème localisé et œdème périorbitaire)

Description d'une sélection d'effets indésirables

Les données concernant les effets indésirables d'origine immunologique 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 d'origine immunologique (voir rubrique 4.4)

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 286 (4,6 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3, 4 ou 5 chez 128 (2,1 %), 73 (1,2 %), 17 (0,3 %) et 9 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian d'une pneumopathie inflammatoire a été de 3,5 mois (de 2 jours à 26,7 mois) et la durée médiane a été de 2,0 mois (de 1 jour à 33,0+ mois). La pneumopathie inflammatoire était plus fréquente chez les patients ayant des antécédents d'irradiation thoracique antérieure (8,2 %) que chez les patients n'ayant pas reçu d'irradiation thoracique préalable (4,2 %). Une pneumopathie inflammatoire a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 117 (1,9 %) patients. La pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 166 patients, 4 avec des séquelles.

Pour les patients atteints de CBNPC, une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 160 (5,7 %), y compris des cas de Grade 2, 3, 4 ou 5 chez 62 (2,2 %), 47 (1,7 %), 14 (0,5 %) et 10 (0,4 %) patients, respectivement. Chez les patients atteints de CBNPC, une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 8,9 % patients ayant des antécédents d'irradiation thoracique antérieure.

Colite d'origine immunologique

Une colite est survenue chez 121 (2,0 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 35 (0,6 %), 67 (1,1 %) et 5 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la colite a été de 4,7 mois (de 7 jours à 24,3 mois) et la durée médiane a été de 1,0 mois (de 1 jour à 12,4 mois). Une colite

a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 34 (0,5 %) patients. La colite s'est résolue chez 99 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 d'origine immunologique

Une hépatite est survenue chez 61 (1,0 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 8 (0,1 %), 41 (0,7 %) et 8 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hépatite a été de 3,8 mois (de 8 jours à 26,3 mois) et la durée médiane a été de 1,1 mois (de 1 jour à 20,9+ mois). Une hépatite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 24 (0,4 %) patients. L'hépatite s'est résolue chez 46 patients.

Néphrite d'origine immunologique

Une néphrite est survenue chez 25 (0,4 %) patients recevant pembrolizumab en monothérapie, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 5 (0,1 %), 15 (0,2 %) et 2 (< 0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la néphrite a été de 5,1 mois (de 12 jours à 21,4 mois) et la durée médiane a été de 3,3 mois (de 6 jours à 19,6 mois). Une néphrite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 10 (0,2 %) patients. La néphrite s'est résolue chez 15 patients, 4 avec des séquelles.

Endocrinopathies d'origine immunologique

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 52 (0,8 %) patients, y compris des cas de Grade 2, 3 et 4 chez 23 (0,4 %), 21 (0,3 %) et 4 (0,1 %) patients recevant pembrolizumab, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'insuffisance surrénalienne a été de 5,5 mois (de 1 jour à 23,7 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (de 3 jours à 32,4+ mois). Une insuffisance surrénalienne a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 5 (0,1 %) patients. L'insuffisance surrénalienne s'est résolue chez 18 patients, 5 avec des séquelles.

Une hypophysite est survenue chez 38 (0,6 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 15 (0,2 %), 19 (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 30,4+ mois). Une hypophysite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 9 (0,1 %) patients. L'hypophysite s'est résolue chez 17 patients, 8 avec des séquelles.

Une hyperthyroïdie est survenue chez 261 (4,2 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 64 (1,0 %) et 7 (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 1,8 mois (de 4 jours à 27,6+ mois). Une hyperthyroïdie a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 3 (0,1 %) patients. L'hyperthyroïdie s'est résolue chez 207 (79,3 %) patients, 5 avec des séquelles.

Une hypothyroïdie est survenue chez 699 (11,3 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 510 (8,2 %) et 7 (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 53,9+ mois). Deux (< 0,1 %) patients ont arrêté pembrolizumab du fait d'une hypothyroïdie. L'hypothyroïdie s'est résolue chez 171 (24,5 %) patients, 14 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.

Effets indésirables cutanés d'origine immunologique

Des réactions cutanées sévères d'origine immunologique sont survenues chez 102 (1,6 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 5 chez 11 (0,2 %), 77 (1,2 %) et 1 (< 0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian des réactions cutanées sévères a été de 3,5 mois (de 3 jours à 25,5 mois). La durée médiane a été de 1,9 mois (de 1 jour à 33,0+ mois). Des réactions cutanées sévères ont conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 13 (0,2 %) patients. Les réactions cutanées sévères se sont résolues chez 71 patients, 1 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).

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 : 10,8 % pour une diminution des lymphocytes, 8,3 % pour une diminution du sodium, 6,4 % pour une diminution de l'hémoglobine, 5,4 % pour une diminution du phosphate, 5,0 % pour une augmentation du glucose, 3,1 % pour une augmentation des ASAT, 3,0 % pour une augmentation des ALAT, 2,7 % pour une augmentation des phosphatases alcalines, 2,4 % pour une diminution du potassium, 2,1 % pour une diminution des neutrophiles, 2,0 % pour une diminution des plaquettes, 1,9 % pour une augmentation du calcium, 1,9 % pour une augmentation du potassium, 1,9 % pour une augmentation de la bilirubine, 1,6 % pour une diminution de l'albumine, 1,5 % pour une diminution du calcium, 1,5 % pour une augmentation de la créatinine, 0,9 % pour une diminution des leucocytes, 0,7 % 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, 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 : 37,7 % pour une diminution des neutrophiles, 25,8 % pour une diminution des lymphocytes, 25,2 % pour une diminution des leucocytes, 20,3 % pour une diminution de l'hémoglobine, 13,3 % pour une diminution des plaquettes, 11,3 % pour une diminution du sodium, 8,9 % pour une diminution du phosphate, 7,2 % pour une diminution du potassium, 6,7 % pour une augmentation du glucose, 5,8 % pour une augmentation des ALAT, 5,4 % pour une augmentation des ASAT, 3,6 % pour une diminution du calcium, 3,4 % pour une augmentation du potassium, 2,8 % pour une diminution de l'albumine, 2,7 % pour une augmentation de la créatinine, 2,3 % pour une augmentation des phosphatases alcalines, 1,9 % pour une augmentation de la bilirubine, 1,7 % pour une augmentation du calcium, 1,0 % pour une diminution du glucose, 0,6 % 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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

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, anticorps monoclonaux, Code ATC: L01XC18

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.

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).

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 administré en traitement néoadjuvant en association au carboplatine et au paclitaxel suivi de la doxorubicine ou de l'épirubicine et du cyclophosphamide, puis poursuivi en traitement adjuvant après la chirurgie en monothérapie, a été étudiée dans l'étude KEYNOTE-522, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, 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 hebdomadaire). Les patients étaient randomisés (2:1) dans l'un des bras de traitement suivants, 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 **ou** ASC 1,5 mg/mL/min chaque semaine les Jours 1, 8 et 15 des cycles 1-4 du schéma thérapeutique **et**
 - Paclitaxel 80 mg/m² chaque semaine les Jours 1, 8 et 15 des cycles 1-4 du schéma thérapeutique
- Suivi de quatre cycles supplémentaires de pembrolizumab 200 mg ou de placebo toutes les 3 semaines en néoadjuvant le Jour 1 des cycles 5-8 du schéma thérapeutique en association au :
 - Doxorubicine 60 mg/m² **ou** épirubicine 90 mg/m² toutes les 3 semaines le Jour 1 des cycles 5-8 du schéma thérapeutique **et**
 - Cyclophosphamide 600 mg/m² toutes les 3 semaines le Jour 1 des cycles 5-8 du schéma thérapeutique
- Après la chirurgie, 9 cycles de pembrolizumab 200 mg ou de placebo toutes les 3 semaines en adjuvant ont été administrés.

Le traitement par pembrolizumab ou placebo était poursuivi jusqu'à la fin du traitement (17 cycles), progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive, récurrence de la maladie en phase adjuvante ou toxicité inacceptable.

Un total de 1 174 patients a été randomisé. Les caractéristiques de la population de l'étude étaient les suivantes : âge médian de 49 ans (de 22 à 80) ; 11 % âgé de 65 ans ou plus ; 99,9 % de femmes ; 64 % de type caucasien ; 20 % de type asiatique, 5 % de type noir et 2 % de type indien d'Amérique ou d'Alaska ; le statut de performance ECOG de 0 (87 %) et 1 (13 %) ; 56 % étaient en état de pré-ménopause et 44 % étaient en état de post-ménopause ; 7 % étaient des Tumeurs primitives 1 (T1), 68 % T2, 19 % T3 et 7 % T4 ; 49 % étaient une atteinte ganglionnaire 0 (N0), 40 % N1, 11 % N2 et 0,2 % N3 ; 1,4 % des patients avaient un cancer du sein inflammatoire ; 75 % des patients étaient principalement au stade II et 25 % au stade III.

Les deux critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse pathologique complète (pCR) et la survie sans événement (EFS). La pCR a été définie comme l'absence de cancer invasif dans le sein et les ganglions lymphatiques (ypT0/Tis ypN0) et a été évaluée en aveugle par le pathologiste local au moment de la chirurgie définitive. L'EFS a été définie comme le délai entre la randomisation et la première apparition de l'un

des événements suivants : progression de la maladie qui empêche une chirurgie définitive, récurrence locale ou à distance, deuxième tumeur maligne primitive ou décès quelle qu'en soit la cause. Le critère secondaire d'évaluation de l'efficacité était l'OS. Au moment de l'analyse de l'EFS, les résultats de l'OS n'étaient pas encore matures (45 % des événements requis pour l'analyse finale). Lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie, la durée de suivi médiane pour 784 patients traités par pembrolizumab était de 37,8 mois (de 2,7 à 48 mois). Le tableau 34 résume les critères clés d'efficacité des analyses intermédiaires prédéfinies. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'EFS et l'OS sont représentées en figures 27 et 28.

Tableau 34: 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 (16 %)	93 (24 %)
Taux d'EFS à 24 mois (IC 95 %)	87,8 (85,3 ; 89,9)	81,0 (76,8 ; 84,6)
Hazard ratio (IC 95 %) [¶]	0,63 (0,48 ; 0,82)	
Valeur p [#]	0,00031	
OS[‡]		
Nombre (%) de patients avec événement	80 (10,2)	55 (14,1)
Taux d'OS à 24 mois (IC 95 %)	92,3 (90,2 ; 94,0)	91,0 (87,7 ; 93,5)
Hazard ratio (IC 95 %) [¶]	0,72 (0,51 ; 1,02)	

* 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

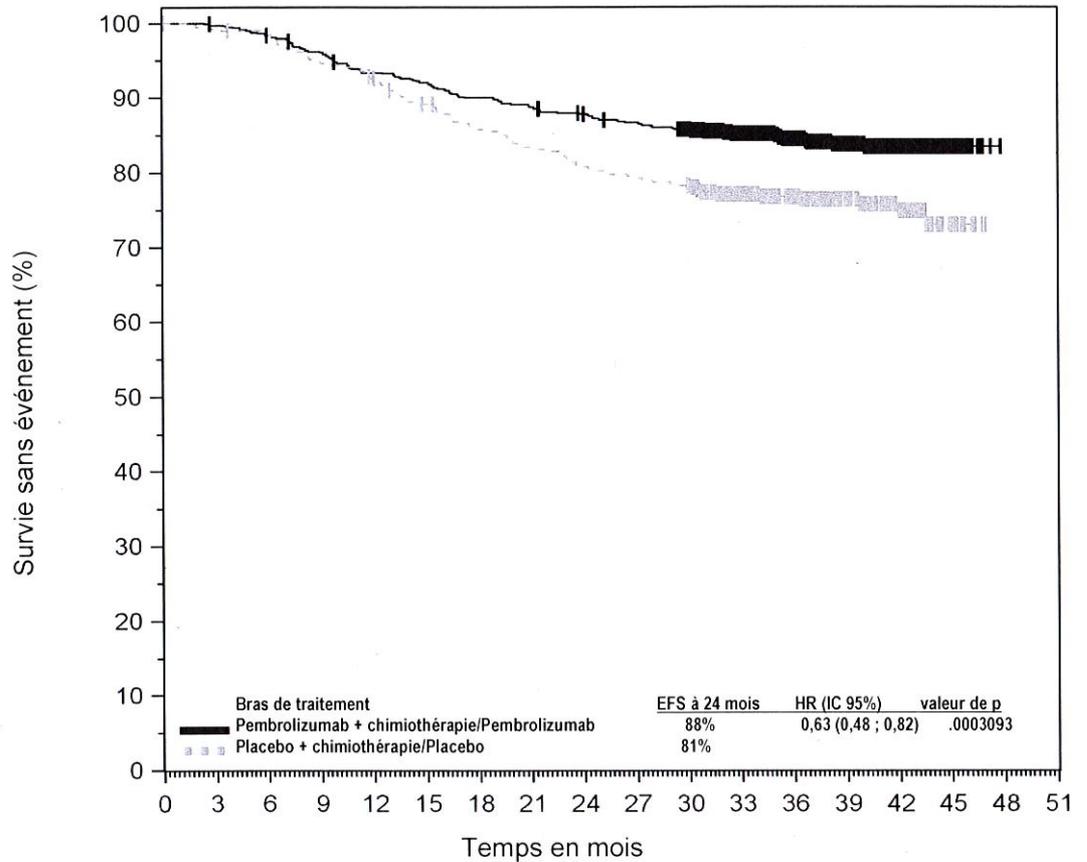
§ Sur la base d'une analyse intermédiaire prédéfinie de l'EFS (par rapport à un niveau de significativité de 0,0052)

¶ 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

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

‡ Les résultats de l'OS lors de l'analyse intermédiaire n'ont pas atteint la limite d'efficacité prédéfinie de 0,00085861 pour la significativité statistique.

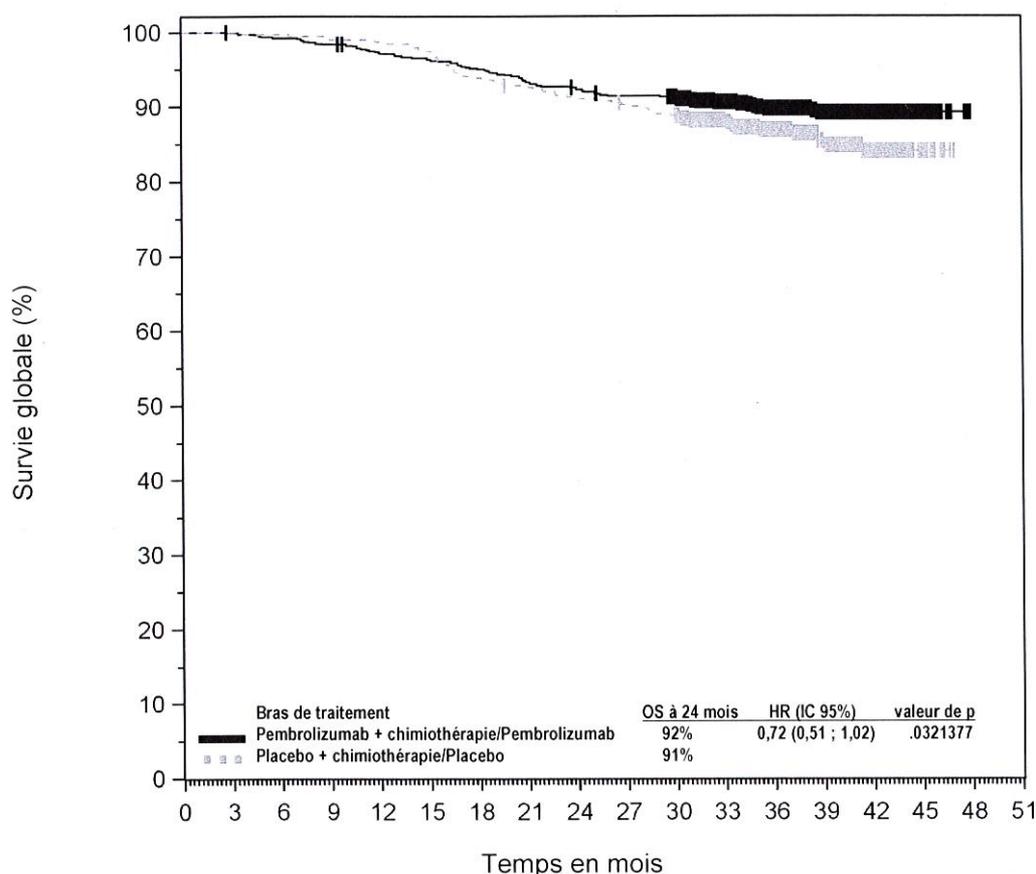
Figure 27: Courbe de Kaplan Meier pour la survie sans événement par bras de traitement dans KEYNOTE-522 (population en intention de traiter)



Nombre à risque

Pembrolizumab + chimiothérapie/Pembrolizumab :	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Placebo + Chimiothérapie/Placebo :	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

Figure 28: Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-522 (population en intention de traiter)



Nombre à risque

Pembrolizumab + chimiothérapie/Pembrolizumab :	784	782	777	770	759	752	742	729	720	712	701	586	461	323	178	30	0	0
Placebo + Chimiothérapie/Placebo :	390	390	389	386	385	380	366	360	354	350	343	286	223	157	89	17	0	0

L'impact de l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie sur la qualité de vie liée à la santé a été évalué à l'aide de l'EORTC QLQ-C30. Sur 21 semaines de suivi, la variation de la moyenne des moindres carrés (Least Square (LS)) sur l'échelle de l'état de santé global QLQ-C30/QoL était -11,24 (-12,82 ; -9,66) chez les patients traités par pembrolizumab en association à la chimiothérapie et -10,20 (-12,30 ; -8,10) chez les patients traités par placebo en association à la chimiothérapie en traitement néoadjuvant [différence entre les moyennes des LS : -1,04 ; IC 95 % : -3,46 ; 1,38]. Sur 24 semaines de suivi, la variation de la moyenne des LS sur l'échelle de l'état de santé global/QoL était de 2,47 (1,05 ; 3,88) chez les patients traités par pembrolizumab et de 2,88 (1,05 ; 4,71) chez les patients traités par placebo en traitement adjuvant [différence entre les moyennes des LS : -0,41 (-2,60 ; -1,77)].

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.

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 résecables 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 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.

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 (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 et ceux ayant une fonction hépatique normale. Pembrolizumab n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou 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 \geq 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

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, la stabilité chimique et physique de KEYTRUDA en cours d'utilisation a été démontrée pendant 96 heures entre 2°C et 8°C. Cette durée de 96 heures peut inclure jusqu'à 6 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous). 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 extérieur

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,

Chaque boîte contient un flacon.

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.
- 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, la stabilité chimique et physique de KEYTRUDA en cours d'utilisation a été démontrée pendant 96 heures entre 2°C et 8°C. Cette durée de 96 heures peut inclure jusqu'à 6 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous). 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 D'ACCES PRECOCE

MSD FRANCE
10-12 COURS MICHELET
92800 PUTEAUX

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

34009 550 243 1 6 : KEYTRUDA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - 1 flacon (verre)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KEYTRUDA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion
pembrolizumab
100 mg/4 mL

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.
Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas agiter.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

La solution diluée peut être conservée jusqu'à 96 heures au réfrigérateur (2°C - 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES 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.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Exploitant

MSD France
10-12 Cours Michelet
92800 Puteaux

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

34009 550 243 1 6

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Sans objet.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

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

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Le pictogramme mentionné au II de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets sur la capacité à conduire) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

PROJET

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

KEYTRUDA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion
pembrolizumab
100 mg/4 mL
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

KEYTRUDA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion
pembrolizumab

Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

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 QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, Code ATC: L01XC18

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 du sein appelé cancer du sein triple négatif.

Les patients reçoivent KEYTRUDA avant la chirurgie (traitement néoadjuvant) pour traiter le cancer du sein triple négatif, puis continuent 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. 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 A CONNAITRE 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, goudroneuses, 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 qui peut se manifester par une sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, un besoin d'uriner plus fréquent, ou une perte de poids
- 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
- 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)
- 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.

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.
- 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 de signalement patient qui vous a été remise par votre médecin. Il est important que vous conserviez cette carte de signalement et que vous la montriez à votre partenaire ou au personnel soignant.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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
- activité excessive de la glande thyroïde ; bouffées de chaleur ; 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 ; modification du goût
- œil sec
- rythme cardiaque anormal
- pression sanguine élevée
- inflammation des poumons
- inflammation des intestins ; bouche sèche
- éruption cutanée rouge et en relief, parfois avec des bulles ; zones de peau ayant perdu leur couleur ; inflammation de la peau ; 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
- frissons ; maladie pseudo-grippale
- 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 et éosinophiles)
- trouble immunitaire pouvant affecter les poumons, la peau, les yeux et/ou des ganglions lymphatiques (sarcoïdose)
- inflammation de l'hypophyse, glande située à la base du cerveau ; diminution de la sécrétion d'hormones produites par les glandes surrénales
- diabète de type 1
- convulsions
- inflammation des yeux ; douleur, irritation, démangeaison ou rougeur des yeux ; sensibilité désagréable à la lumière ; vision de taches
- 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
- inflammation de l'enveloppe du cœur ; 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
- inflammation du foie
- excroissance cutanée avec épaissement de la peau, parfois squameuse ; changement de couleur des cheveux ; petites bosses ou tuméfactions ou lésions cutanées
- 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 plaquettes ou les globules rouges ; 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) ; 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
- inflammation du cerveau pouvant se manifester par une confusion, une fièvre, des problèmes de mémoire ou des convulsions (encéphalite)
 - inflammation transitoire des nerfs provoquant douleur, faiblesse et paralysie des extrémités ; faiblesse et fatigabilité musculaires
 - 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 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
 - trou dans l'intestin grêle
 - inflammation des voies biliaires
 - boutons rouges, sensibles sous la peau
 - 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. Les signes et symptômes peuvent inclure 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 :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- infection pulmonaire
- diminution du nombre de globules blancs (neutrophiles, leucocytes) ; diminution du nombre de globules rouges ; 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
- nausées ; vomissements ; diarrhée ; douleur au ventre ; constipation
- chute de cheveux ; éruption cutanée ; démangeaisons
- douleur dans les muscles et les os ; douleur des articulations
- sensation de fatigue ou de faiblesse inhabituelles ; fièvre ; gonflement
- augmentation des taux sanguins de l'enzyme hépatique alanine aminotransférase ; augmentation des taux sanguins de l'enzyme hépatique aspartate aminotransférase ; anomalie des tests de la fonction rénale

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules blancs (neutrophiles) avec une fièvre ; diminution du nombre de globules blancs (lymphocytes)
- réaction liée à la perfusion du médicament
- hyperactivité de la glande thyroïde
- diminution du sodium ou du calcium dans le sang
- manque d'énergie ; modification du goût
- œil sec
- rythme cardiaque anormal
- hypertension
- inflammation des poumons
- inflammation des intestins ; bouche sèche ; inflammation de l'estomac
- inflammation du foie
- éruption cutanée rouge et en relief, parfois avec des bulles ; inflammation de la peau ; 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 du calcium dans le sang ; augmentation du taux sanguin de l'enzyme hépatique phosphatase alcaline, augmentation de la bilirubine dans le sang

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- diminution du nombre de globules blancs (éosinophiles)
- 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 I
- convulsions
- inflammation du muscle cardiaque, qui peut se manifester par un essoufflement, des battements cardiaques irréguliers, une sensation de fatigue ou des douleurs thoraciques ; accumulation de liquide autour du cœur ; inflammation de l'enveloppe 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 ; problèmes de peau de type acné ; zones de peau ayant perdu leur couleur
- inflammation de la gaine qui entoure les tendons
- inflammation des reins
- augmentation des concentrations de l'amylase, une enzyme qui dégrade l'amidon

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- inflammation du cerveau, qui peut se manifester par une confusion, une fièvre, des problèmes de mémoire ou des convulsions (encéphalite) ; état connu sous le nom de syndrome de Guillain-Barré, qui provoque une faiblesse musculaire des deux côtés du corps et peut être sévère
- inflammation des yeux ; douleur, irritation, démangeaison ou rougeur des yeux ; sensibilité désagréable à la lumière ; vision de taches
- boutons rouges, sensibles sous la peau ; petites bosses ou tuméfactions ou plaies cutanées ; 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)

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER KEYTRUDA

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.

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, la stabilité chimique et physique de KEYTRUDA en cours d'utilisation a été démontrée pendant 96 heures entre 2°C et 8°C. Cette durée de 96 heures peut inclure jusqu'à 6 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous). 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 boîte contenant 1 flacon en verre.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

MSD FRANCE
10-12 COURS MICHELET
92800 PUTEAUX

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

MSD FRANCE
10-12 COURS MICHELET
92800 PUTEAUX

Fabricant

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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.
- 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, la stabilité chimique et physique de KEYTRUDA en cours d'utilisation a été démontrée pendant 96 heures entre 2°C et 8°C. Cette durée de 96 heures peut inclure jusqu'à 6 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous). 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.

PROJET