

# CBNPC MÉTASTATIQUE PD-L1 AVEC UN TPS $\geq$ 50% SANS MUTATIONS EGFR/ALK

La survie globale à 5 ans quasiment doublée  
sous pembrolizumab

*Le Pr. Vansteenkiste donne son interprétation des données de survie à 5 ans de l'étude KEYNOTE-024 et de l'impact de ces données dans la pratique clinique pour les patients atteints de cancer du poumon non oncogène métastatique.*

Les données actualisées à 5 ans de l'étude KEYNOTE-024 confirment sans équivoque la supériorité d'une immunothérapie par le pembrolizumab sur la chimiothérapie à base de platine chez des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules, métastatique, avec un PD-L1 TPS  $\geq$  50% et sans mutations de l'EGFR ou translocation du gène ALK. Les résultats sont de nature à changer notre façon de traiter : une survie globale quasiment doublée, une survie sans progression significativement améliorée, une durée de réponse quasiment multipliée par 5 avec un profil de sécurité acceptable, une qualité de vie maintenue et ce avec un recul de 5 ans, une première dans le CBNPC. Pour le Pr Johan Vansteenkiste, pneumo-oncologue, chef de clinique de pneumo-oncologie et de la "Clinical Trial Unit" à l'UZ Leuven Gasthuisberg, "nous voyons aujourd'hui dans KEYNOTE-024, des résultats que personne n'aurait imaginé en 2014 tellement ils sont impressionnants".<sup>1</sup>

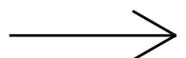


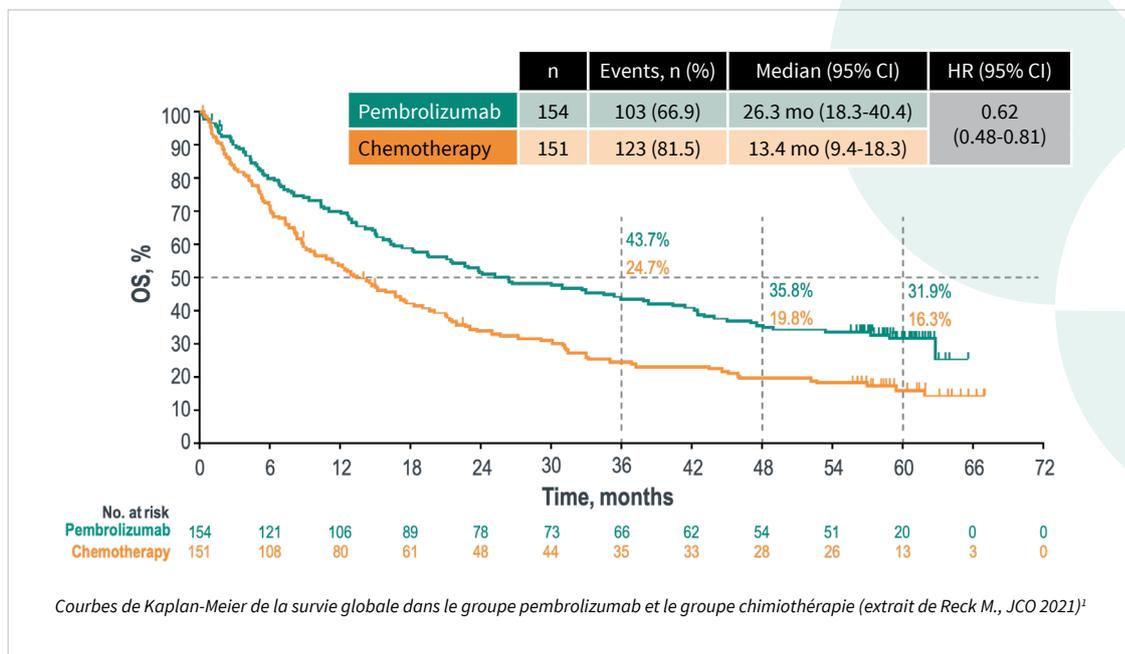
## Le rationnel de KEYNOTE-024

Jusqu'en 2016, le pronostic d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) traité par chimiothérapie (CT) était sombre avec une survie à 5 ans  $<$  5%. Ensuite, l'immunothérapie a progressivement changé la donne. "A cette époque", rappelle le Pr Vansteenkiste, "les premières études montraient la supériorité en deuxième ligne de l'immunothérapie sur la CT. C'était une demi surprise considérant que les résultats de la CT en deuxième ligne étaient si pauvres qu'il n'était pas difficile de faire mieux". C'est dans ce contexte que fut décidée KEYNOTE-024. Les investigateurs avaient placé la barre très haut en voulant démontrer cette fois, la supériorité de l'immunothérapie sur la CT comme traitement de première ligne chez des patients avec un CBNPC PD-L1 TPS  $\geq$  50%. Pourquoi ce critère ? Pour le Pr Vansteenkiste, "il était fondé sur les résultats d'études antérieures dont KEYNOTE-001 qui avait montré des résultats prometteurs en survie sans progression (SSP) et en survie globale (SG) en traitement de première ligne d'un CBNPC sans mutations et un PD-L1 TPS  $\geq$  50%. **Lors de la présentation des résultats de la KEYNOTE-024 à l'ESMO 2016, on parlait de tremblement de terre dans le traitement du CBNPC métastatique**".<sup>1,2</sup>

## Un tiers des patients vivant à 5 ans

Les données actualisées à 5 ans ont été présentées à l'ESMO 2020 et publiées dans le Journal of Clinical Oncology (JCO). KEYNOTE-024 est une étude de phase III qui a enrôlé 305 patients avec un CBNPC avancé, une expression de PD-L1  $\geq$  50%, sans addiction oncogénique (80% des cancers), randomisés pour recevoir en première ligne, le pembrolizumab (200 mg chaque 3 semaines jusqu'à 35 cycles) (n = 154) ou une CT à base de platine (n = 151). **Deux tiers des patients (66%) en progression sous CT ont eu un cross-over efficace vers le groupe pembrolizumab. A 5 ans, la SG médiane est de 26,3 mois sous pembrolizumab vs 13,4 mois sous CT (HR = 0,62), avec un taux de survie de 31,9% vs 16,3% sous CT.** La SSP médiane est de 7,7 mois sous pembrolizumab vs 5,5 mois sous CT (HR = 0,50).<sup>1,3</sup>





La SSP2 médiane est également allongée sous pembrolizumab (24,1 mois versus 8,5 mois, HR = 0,51). Pour le Pr Vansteenkiste, **“c’est du jamais vu avec un tiers des patients toujours en vie à 5 ans sachant que l’étude était conçue pour limiter le pembrolizumab à 2 ans. A cette échéance, 39 patients sur les 151 assignés au pembrolizumab ont reçu 35 cycles, soit 25,8% dans le groupe pembrolizumab. Au total, 82,1% de ces 39 patients sont toujours en vie à 5 ans suggérant que certains patients peuvent être guéris en situation métastatique”**<sup>1</sup>

## Ces résultats changent-ils la pratique quotidienne ?

Pour le Pr Vansteenkiste, “la communication avec le patient a changé complètement. Nous lui expliquons d’emblée que les traitements et les pronostics se sont améliorés sur les 10 dernières années parce qu’à la CT, se sont maintenant ajoutés l’immunothérapie et les thérapies ciblées. Le choix s’opère sur base des biomarqueurs de la tumeur qui orientent vers les inhibiteurs de tyrosines kinases pour les tumeurs avec aberrations génétiques ou les inhibiteurs de points de contrôles immunitaires avec ou sans CT pour les tumeurs sans aberrations. En pratique, nous optons pour le pembrolizumab en monothérapie ou en association avec une CT selon que l’expression de PD-L1 est  $\geq 50\%$  (KEYNOTE-024) ou  $< 50\%$ . Au patient qui nous questionne sur la qualité de vie associée à l’immunothérapie, nous répondons qu’elle sera bien meilleure que ce qu’elle pourrait être avec la CT”. Ce point a été abordé lors de la WCLC 2016 en utilisant le EORTC QLQ-C30 pour la qualité de vie et le QLQ-LC13 pour les symptômes (toux, dyspnée, douleur thoracique) et le délai jusqu’à leur aggravation. **On observe une amélioration de la qualité de vie sous pembrolizumab comparé à la CT, une proportion moins importante de patients qui voient leurs symptômes s’aggraver sous pembrolizumab et aussi un délai plus long jusqu’à aggravation.** Pour le Pr Vansteenkiste, **“l’immunothérapie prolonge la vie et en améliore sa qualité”**<sup>1,4</sup>

### Est-ce la fin de l’histoire ?

Pour le Pr Vansteenkiste, “ce n’est pas la fin de l’histoire, nous avons remporté une victoire avec KEYNOTE-024 qui modifie la prise en charge du patient avec un CBNPC métastatique PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ , sans addiction oncogénique. Nous pouvons peut-être faire mieux encore en associant au pembrolizumab, un autre agent anti-cancéreux mais en se disant qu’une association risque d’être plus toxique qu’une monothérapie. **En attendant, nous avons aujourd’hui un traitement de première ligne validé, efficace et bien toléré, indiqué dans un tiers des nouveaux cas de cancers du poumon tous stades confondus”**<sup>1</sup>

**Références:** 1. Reck M, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq 50$ . J Clin Oncol. 2021 Jul 20;39(21):2339-2349. 2. Garon EB, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results from the Phase 1 KEYNOTE-001 Study. J Clin Oncol. 2019 Oct 1; 37(28):2518-2527. 3. Brahmer JR, et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS)  $\geq 50\%$ . Slide deck presented at: European Society for Medical Oncology Virtual Congress; 2020 Sep 19–21; #LBA51. 4. Brahmer JR, et al. Health-Related Quality of Life for Pembrolizumab vs Chemotherapy in Advanced NSCLC with PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ : Data from KEYNOTE-024. Abstract presented at the 17th World Conference on Lung Cancer (WCLC); 2016 Dec 4-7; #PL04a.01

**Abréviations:** ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; CBNPC: Cancer Bronchique Non à Petites Cellules; CT: Chimiothérapie; EGFR: Epithelial Growth Factor Receptor; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire; ESMO: European Society for Medical Oncology; HR: Hazard Ratio; JCO: Journal of Clinical Oncology; n: nombre; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; SG: Survie Globale; SSP: Survie Sans Progression; SSP2: Survie Sans Progression 2; TPS: Tumor Proportion Score; WCLC: World Conference on Lung Cancer BE-LAM-00106. Date de la dernière révision : 12/2021.

Cet article a été réalisé grâce au soutien de MSD. Les points de vue exprimés dans cet article reflètent l’expérience et les opinions des orateurs et pas nécessairement celui de MSD. Veuillez consulter la notice scientifique complète avant de prescrire ou délivrer ce médicament.

MSD Belgium SRL Boulevard du Souverain 25 - B-1170 Bruxelles  
MSD Luxembourg sarl - Rue de l’industrie 11-13 - L-8399 Windhof

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** KEYTRUDA® 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 100 mg de pembrolizumab. Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de pembrolizumab. Pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4 isotype kappa avec altération stabilisatrice de séquence dans la région Fc) anti-PD-1 (programmed cell death-1), produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à diluer pour perfusion. Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre, pH 5,2 – 5,8. **4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Mélanome** KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (voir rubrique 5.1). **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA. **Lymphome de Hodgkin classique (LHC)** KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement. **Carcinome urothélial** KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (voir rubrique 5.1). KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 (voir rubrique 5.1). **Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CECTC)** KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résecable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 (voir rubrique 5.1). KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1). **Carcinome à cellules rénales (CCR)** KEYTRUDA, en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1). KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1). **Cancer colorectal** KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). **Cancer de l'oesophage** KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'oesophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résecables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 (voir section 5.1). **Cancer du sein triple négatif (CSTN)** KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique (voir section 5.1). **Cancer de l'endomètre (CE)** KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux. **Test PD-L1** Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par KEYTRUDA basée sur l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.1, 4.4, 4.8 et 5.1). **Test MSI-H/dMMR pour les patients atteints de cancer colorectal** Pour le traitement par KEYTRUDA en monothérapie, un test validé du statut tumoral MSI-H/dMMR est recommandé pour sélectionner les patients atteints de cancer colorectal (voir rubriques 4.1 et 5.1). **Posologie** La dose recommandée de KEYTRUDA chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA en monothérapie chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHC est de 2 mg/kg de poids corporel (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Pour une utilisation en association, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des traitements concomitants. Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (et jusqu'à la durée maximale du traitement si spécifiée pour une indication). Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée. Dans le traitement adjuvant du mélanome, KEYTRUDA doit être administré jusqu'à récidive de la maladie, toxicité inacceptable ou pendant une durée allant jusqu'à un an. **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  $\geq 1,5$  à  $\leq 3$  fois la limite supérieure de la normale (LSN) (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1\*), Grade  $\geq 3$  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  $\geq 3$  (glucose  $\geq 250$  mg/dl ou  $\geq 13,9$  mmol/L) ou associé à une acidocétose, Hypothyroïdie de Grade  $\geq 3$  (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1\* Pour les patients présentant des endocrinopathies de Grade 3 ou Grade 4 qui se sont améliorées jusqu'au Grade 2 ou inférieur et sont contrôlées par traitement hormonal substitutif, si indiqué, la poursuite de pembrolizumab peut être envisagée si nécessaire, après diminution progressive de la corticothérapie. Sinon, le traitement doit être arrêté définitivement.) Hypothyroïdie (L'hypothyroïdie peut être prise en charge par traitement hormonal substitutif sans interruption du traitement) ; **Hépatite** NOTE : pour les patients atteints d'un CCR traités par pembrolizumab en association à l'axitinib présentant des augmentations des enzymes hépatiques, voir les recommandations de posologie à la suite de ce tableau. Grade 2 avec aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT)  $> 3$  à 5 fois la LSN ou bilirubine totale  $> 1,5$  à 3 fois la LSN (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1\*), Grade  $\geq 3$  avec ASAT ou ALAT  $> 5$  fois la LSN ou bilirubine totale  $> 3$  fois la LSN (Arrêt définitif). En cas de métastases hépatiques avec une augmentation initiale de Grade 2 des ASAT ou des ALAT, hépatite avec augmentation des ASAT ou des ALAT  $\geq 50$  % pendant  $\geq 1$  semaine (Arrêt définitif) ; **Réactions cutanées** : Grade 3 ou syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) suspects (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 ou Encéphalite de Grades 3 ou 4 ou 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 v4). \* Une toxicité liée au traitement ne s'améliore pas jusqu'au Grade 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  $\leq 10$  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. En cas de toxicité hématologique de Grade 4, uniquement chez les patients atteints d'un LHC, KEYTRUDA doit être suspendu jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1. **KEYTRUDA en association à l'axitinib dans le CCR** Chez les patients atteints d'un CCR traités par KEYTRUDA en association à l'axitinib, voir le RCP concernant la posologie de l'axitinib. En association à pembrolizumab, l'augmentation de dose d'axitinib au-delà de la dose initiale de 5 mg peut être envisagée à intervalles de six semaines ou plus (voir rubrique 5.1). **En cas d'augmentation des enzymes hépatiques chez les patients atteints d'un CCR traités par KEYTRUDA en association à l'axitinib** : Si les ALAT ou les ASAT sont  $\geq 3$  fois la LSN mais  $< 10$  fois la LSN ou si les LSN sont  $< 10$  fois la LSN sans bilirubine totale concomitante  $\geq 2$  fois la LSN, KEYTRUDA et l'axitinib doivent être suspendus jusqu'à amélioration de ces effets indésirables jusqu'aux Grades 0-1. Une corticothérapie peut être envisagée. La réintroduction d'un seul médicament ou la réintroduction séquentielle des deux médicaments après amélioration peut être envisagée. En cas de réintroduction de l'axitinib, une réduction de la dose peut être envisagée comme mentionné dans le RCP de l'axitinib. Si les ALAT ou les ASAT sont  $\geq 10$  fois la LSN ou  $> 3$  fois la LSN avec une bilirubine totale concomitante  $\geq 2$  fois la LSN, KEYTRUDA et l'axitinib doivent être arrêtés définitivement et une corticothérapie peut être envisagée. **KEYTRUDA en association au lenvatinib** Lorsqu'il est utilisé en association au lenvatinib, l'un ou les deux médicaments doivent être interrompus selon le cas. Lenvatinib doit être suspendu, sa dose doit être réduite ou il doit être arrêté conformément aux instructions concernant l'association au pembrolizumab dans le RCP du lenvatinib. Aucune réduction de dose n'est recommandée pour KEYTRUDA. Les patients traités par KEYTRUDA doivent avoir reçu la carte 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  $\geq 65$  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, sauf pour les patients pédiatriques atteints d'un LHC. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. **Mode d'administration** KEYTRUDA est à usage intraveineux. Il doit être administré par perfusion sur une durée de 30 minutes. KEYTRUDA ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus. Lorsque KEYTRUDA est utilisé en association à une chimiothérapie intraveineuse, KEYTRUDA doit être administré en premier. 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. **4.8 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 6185 patients atteints d'un mélanome avancé, d'un mélanome de stade III résecable (traitement adjuvant), d'un CBNPC, d'un LHC, d'un carcinome urothélial, d'un CECTC 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 2033 patients atteints d'un CBNPC, d'un CECTC, 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, et chez les patients avec un CECTC étaient de 85 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 84 % pour la chimiothérapie avec cetuximab, et chez les patients atteints d'un cancer de l'oesophage 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. **Pembrolizumab en association à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) (voir rubrique 4.2)** Lorsque pembrolizumab est administré en association à l'axitinib ou au lenvatinib, reportez-vous au RCP de l'axitinib ou du lenvatinib avant l'initiation du traitement. Pour des informations complémentaires sur la sécurité du lenvatinib pour le carcinome à cellules rénales (CCR) avancé, voir le RCP de Kispaly et pour le cancer de l'endomètre (CE) avancé, voir le RCP de Lenvima. Pour des informations complémentaires sur la sécurité de l'axitinib en cas d'élevations des enzymes hépatiques, voir également la rubrique 4.4. La sécurité de pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib dans le CCR avancé, et en association au lenvatinib dans le CE avancé, a été évaluée chez un total de 1 456 patients atteints d'un CCR avancé ou d'un CE avancé recevant 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines avec soit 5 mg d'axitinib deux fois par jour, soit 20 mg de lenvatinib une fois par jour dans les études cliniques, selon le cas. Dans ces populations de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : diarrhée (58 %), hypertension (54 %), hypothyroïdie (46 %), fatigue (41 %), diminution de l'appétit (40 %), nausées (40 %), arthralgie (30 %), vomissements (28 %), perte de poids (28 %), dysphonie (28 %), douleurs abdominales (28 %), protéinurie (27 %), syndrome main-pied (26 %), éruption cutanée (26 %), stomatite (25 %), constipation (25 %), douleurs musculosquelettiques (23 %), céphalées (23 %) et toux (21 %). La fréquence des effets indésirables de Grades 3-5 chez les patients atteints de CCR était de 80 % pour le pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib et de 71 % pour le lenvatinib seul. Chez les patients atteints de CE, la fréquence des effets indésirables de Grades 3-5 était de 89 % pour le pembrolizumab en association au lenvatinib et de 73 % pour la chimiothérapie seule. **Résumé tabulé des effets indésirables** Les effets indésirables observés dans les études cliniques avec pembrolizumab en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie ou 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 ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/10000$ ) ; très rare ( $< 1/10000$ ) 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\*** **Infections et infestations** **Monothérapie** : Fréquent : pneumonie. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : pneumonie. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : Infections des voies urinaires ; Fréquent : pneumonie. **Affections hématologiques et du système lymphatique** **Monothérapie** : Très fréquent : anémie ; Fréquent : thrombopénie, neutropénie, lymphopénie ; Peu fréquent : leucopénie, éosinophilie ; Rare : thrombopénie immunologique, anémie hémolytique, érythroblastopénie, lymphohistiocytose hémophagocytaire. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : neutropénie, anémie, thrombopénie, leucopénie ; Fréquent : neutropénie fébrile, leucopénie, lymphopénie ; Peu fréquent : éosinophilie. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : anémie ; Fréquent : neutropénie, thrombopénie, lymphopénie, leucopénie ; Peu fréquent : éosinophilie. **Affections du système immunitaire** **Monothérapie** : Fréquent : réaction liée à la perfusion ; Peu fréquent : sarcoidose ; Fréquence indéterminée : rejet de greffe d'organe solide. **En association avec une chimiothérapie** : Fréquent : réaction liée à la perfusion ; **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Fréquent : réaction liée à la perfusion ; **Affections endocriniennes** **Monothérapie** : Très fréquent : hypothyroïdie ; Fréquent : hyperthyroïdie, thyroïdite ; Peu fréquent : insuffisance surrénalienne\*, hypophysite\*. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : hypothyroïdie ; Fréquent : hyperthyroïdie ; Peu fréquent : insuffisance surrénalienne\*, hypophysite\*, thyroïdite\*. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : hypothyroïdie ; Fréquent : insuffisance surrénalienne\*, hyperthyroïdie, thyroïdite\* ; Peu fréquent : hypophysite\*. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** **Monothérapie** : Très fréquent : diminution de l'appétit ; Fréquent : hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie ; Peu fréquent : diabète de type I\*. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : hypokaliémie, diminution de l'appétit ; Fréquent : hyponatrémie, hypocalcémie ; Peu fréquent : diabète de type I. **Affections psychiatriques** **Monothérapie** : Fréquent : insomnie. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : insomnie. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Fréquent : insomnie. **Affections du système nerveux** **Monothérapie** : Très fréquent : céphalée ; Fréquent : étourdissements, neuropathie périphérique, léthargie, dysgueusie ; Peu fréquent : épilepsie ; Rare : encéphalite\*, syndrome de Guillain-Barré\*, myélite\*, syndrome myasthénique\*, méningite (aseptique)\*. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : neuropathie périphérique, céphalées, étourdissements ; Fréquent : léthargie, dysgueusie ; Peu fréquent : épilepsie ; Rare : encéphalite, syndrome de Guillain-Barré. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : céphalée, dysgueusie ; Fréquent : étourdissements, neuropathie périphérique, léthargie ; Peu fréquent : syndrome myasthénique\*, encéphalite\*. **Affections oculaires** **Monothérapie** : Fréquent : sécheresse oculaire ; Peu fréquent : uvéïte\*\* ; Rare : syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. **En association avec une chimiothérapie** : Fréquent : sécheresse oculaire ; Rare : uvéïte\*\*. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Fréquent : sécheresse oculaire ; Peu fréquent : uvéïte\*\* ; Rare : syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. **Affections cardiaques** **Monothérapie** : Fréquent : arythmie cardiaque\* (y compris fibrillation auriculaire) ; Peu fréquent : myocardite, épanchement péricardique, péricardite. **En association avec une chimiothérapie** : Fréquent : arythmie cardiaque\* (y compris fibrillation auriculaire) ; Peu fréquent : myocardite\*, épanchement péricardique, péricardite. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Fréquent : arythmie cardiaque\* (y compris fibrillation auriculaire) ; Peu fréquent : myocardite, épanchement péricardique, péricardite. **Affections vasculaires** **Monothérapie** : Fréquent : hypertension ; Rare : vasculite\*. **En association avec une chimiothérapie** : Fréquent : hypertension ; Peu fréquent : vasculite\*. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : hypertension ; Peu fréquent : vasculite\*. **Affections respiratoires, thoraciques et médastinales** **Monothérapie** : Très fréquent : dyspnée, toux ; Fréquent : pneumopathie inflammatoire\*. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : dyspnée, toux ; Fréquent : pneumopathie inflammatoire\*. **Affections gastro-intestinales** **Monothérapie** : Très fréquent : diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, constipation ; Fréquent : colite\*, sécheresse buccale ; Peu fréquent : pancréatite\*, gastrite, ulcération gastro-intestinale ; Rare : perforation de l'intestin grêle. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales\*, constipation ; Fréquent : colite\*, sécheresse buccale, gastrite ; Peu fréquent : pancréatite\*, ulcération gastro-intestinale. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : diarrhée, douleurs abdominales\*, nausées, vomissements, constipation ; Fréquent : colite\*, pancréatite\*, gastrite, sécheresse buccale ; Peu fréquent : ulcération gastro-intestinale ; Rare : perforation de l'intestin grêle. **Troubles hépatobiliaires** **Monothérapie** : Peu fréquent : hépatite\*. **Rare** : cholangite sclérosante. **En association avec une chimiothérapie** : Fréquent : hépatite\*. **Rare** : cholangite sclérosante. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Fréquent : hépatite\*. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** **Monothérapie** : Très fréquent : éruption cutanée\*, prurit\* ; Fréquent : réactions cutanées sévères\*, érythème, dermatite, sécheresse cutanée, vitiligo\*, eczéma, alopecie, dermatite acnéiforme ; Peu fréquent :

psoriasis, kératose lichénoïde<sup>a</sup>, papule, modification de la couleur des cheveux; Rare : nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : alopecie, éruption cutanée<sup>a</sup>, prurit<sup>b</sup>; Fréquent : réactions cutanées sévères<sup>c</sup>, érythème, dermatite, sécheresse cutanée; Peu fréquent : psoriasis, eczéma, kératose lichénoïde, dermatite acnéiforme, vitiligo<sup>d</sup>; Rare : érythème noueux, papule, modification de la couleur des cheveux. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : éruption cutanée<sup>a</sup>, prurit<sup>b</sup>; Fréquent : réactions cutanées sévères<sup>c</sup>, dermatite, sécheresse cutanée, érythème, dermatite acnéiforme, alopecie; Peu fréquent : eczéma, kératose lichénoïde<sup>a</sup>, psoriasis, vitiligo<sup>d</sup>, papule, modification de la couleur des cheveux; Rare : nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** **Monothérapie** : Très fréquent : douleur musculo-squelettique<sup>aa</sup>, arthralgie; Fréquent : douleur aux extrémités, myosite<sup>ab</sup>, arthrite<sup>ac</sup>; Peu fréquent : ténosynovite<sup>ad</sup>; Rare : syndrome de Sjögren. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : douleur musculo-squelettique<sup>aa</sup>, arthralgie; Fréquent : myosite<sup>ab</sup>, douleur aux extrémités, arthrite<sup>ac</sup>; Peu fréquent : ténosynovite<sup>ad</sup>; Rare : syndrome de Sjögren. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : arthralgie, douleur musculo-squelettique<sup>aa</sup>, myosite<sup>ab</sup>, douleur aux extrémités; Fréquent : arthrite<sup>ac</sup>; Peu fréquent : ténosynovite<sup>ad</sup>; Rare : syndrome de Sjögren. **Troubles du rein et des voies urinaires** **Monothérapie** : Peu fréquent : néphrite<sup>ae</sup>; Rare : cystite non infectieuse. **En association avec une chimiothérapie** : Fréquent : insuffisance rénale aiguë, Peu fréquent : néphrite<sup>ae</sup>. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Fréquent : néphrite<sup>ae</sup>; Rare : cystite non infectieuse. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** **Monothérapie** : Très fréquent : fatigue, asthénie, oedème<sup>f</sup>, fièvre; Fréquent : syndrome pseudo-grippal, frissons. **En association avec une chimiothérapie** : Fréquent : fatigue, asthénie, oedème<sup>f</sup>, fièvre; Fréquent : syndrome pseudo-grippal, frissons. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : fatigue, asthénie, oedème<sup>f</sup>, fièvre; Fréquent : syndrome pseudo-grippal, frissons. **Investigations** **Monothérapie** : 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; Peu fréquent : augmentation de l'amylase, **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la créatininémie; Fréquent : hypercalcémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la bilirubinémie; Peu fréquent : augmentation de l'amylase, **En association avec axitinib ou lenvatinib** : augmentation de la lipase, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la créatininémie; Fréquent : augmentation de l'amylase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, hypercalcémie. \* Les fréquences des effets indésirables présentés 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. <sup>1</sup> 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 : a. 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); b. hypothyroïdie (myxoedème); c. 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. hypophyse (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 (chorioréinite, iritis et iridocyclite); n. myocardite (myocardite auto-immune); o. vasculite (vasculite du système nerveux central, aorte, artérite à cellules géantes); p. pneumopathie inflammatoire (pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie organisée, pneumopathie à médiation immunitaire); q. douleur abdominale (gène 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 général); 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 psoriasisiforme, 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 (gène musculo-squelettique, douleur dorsale, raideur musculo-squelettique, douleur thoracique musculo-squelettique et torticolis); bb. myosite (myalgie, myopathie, myosite nécrosante, pseudo-polyarthrite rhizomélisque et rhabdomyolyse); cc. arthrite (gonflement des articulations, polyarthrite et épanchement articulaire); dd. tendinite (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 membranaire); ff. oedème (oedème périphérique, oedème généralisé, surcharge liquidienne, rétention liquidienne, oedème palpébral et oedème labial, oedème du visage, oedème localisé et oedème 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 ou 4 chez 128 (2,1 %), 73 (1,2 %) 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. Chez les patients atteints de LHC, l'incidence de la pneumopathie inflammatoire (tous grades) variait entre 5,2 % et 10,8 % pour les patients avec un LHC dans l'étude KEYNOTE-087 (n = 210) et l'étude KEYNOTE-204 (n = 148), respectivement. **Colite 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. Chez les patients atteints d'un CBNPC non-épidermoïde traités par pembrolizumab associé à une chimiothérapie pemtremex et sel de platine (n = 488), l'incidence de la néphrite était de 1,4 % (tous grades) avec 0,8 % de Grade 3 et 0,4 % de Grade 4. **Endocrinopathies 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. Chez les patients traités par pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib (n=1 456), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 46,2 % (tous Grades) avec 0,8 % de Grade 3 ou 4. **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 SJS et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Complications d'une GCSH allogénique dans le LHC** Parmi les 14 patients de KEYNOTE-013 ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, 6 patients ont développé une GVH aiguë et 1 patient a développé une GVH chronique, dont aucune n'a été fatale. Deux patients ont présenté une MVO hépatique, dont une d'issue fatale. Un patient a présenté un syndrome de prise de greffe après transplantation. Parmi les 32 patients de KEYNOTE-087 ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, 16 patients ont développé une GVH aiguë et 7 patients ont développé une GVH chronique, dont deux d'issue fatale. Aucun patient n'a présenté de MVO hépatique. Aucun patient n'a présenté de syndrome de prise de greffe après transplantation. Parmi les 14 patients de KEYNOTE-204 ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, 8 patients ont développé une GVH aiguë et 3 patients ont développé une GVH chronique, aucune d'issue fatale. Aucun patient n'a présenté de MVO hépatique. Un patient a présenté un syndrome de prise de greffe après transplantation. **Enzymes hépatiques élevées lorsque pembrolizumab est associé à l'axitinib dans le CCR** Dans une étude clinique chez des patients atteints d'un CCR non préalablement traité recevant pembrolizumab en association à l'axitinib, une augmentation des ALAT (20 %) et des ASAT (13 %) de Grades 3 et 4 a été observée avec une incidence plus élevée qu'attendue. La durée médiane d'apparition de l'augmentation des ALAT était de 2,3 mois (de 7 jours à 19,8 mois). Chez les patients avec des ALAT ≥ 3 fois la LSN (Grades 2-4, n = 116), l'augmentation des ALAT s'est améliorée jusqu'aux Grades 0-1 chez 94 % d'entre eux. Cinquante-neuf pour cent des patients présentant des ALAT augmentées ont reçu des corticostéroïdes systémiques. Parmi les patients qui se sont rétablis, une réintroduction a été faite chez 92 (84 %) d'entre eux soit pembrolizumab (3 %) soit axitinib (31 %) en monothérapie soit les deux (50 %). Parmi ces patients, 55 % n'ont pas eu de réapparition des ALAT > 3 fois la LSN, et parmi les patients ayant présenté une réapparition des ALAT > 3 fois la LSN, tous se sont rétablis. Il n'y a pas eu d'effets indésirables hépatiques de Grade 5. **Anomalies des valeurs biologiques** Chez les patients traités par pembrolizumab en monothérapie, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 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, et 0,6 % pour une augmentation du sodium et 0,1 % pour une augmentation de l'hémoglobine. Chez les patients traités par pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 23,0 % pour une augmentation de la lipase (non mesurée chez les patients traités par pembrolizumab et axitinib), 12,0 % pour une diminution des lymphocytes, 11,4 % pour une diminution du sodium, 11,2 % pour une augmentation de l'amylase, 11,2 % pour une augmentation des triglycérides, 10,4 % pour une augmentation des ALAT, 8,9 % pour une augmentation des ASAT, 7,8 % pour une augmentation du glucose, 7,3 % pour une diminution du phosphore, 6,8 % pour une diminution du phosphate, 6,1 % pour une diminution du potassium, 5,1 % pour une augmentation du potassium, 4,5 % pour une augmentation du cholestérol, 4,4 % pour une augmentation de la créatinine, 4,2 % pour une diminution de l'hémoglobine, 4,0 % pour une diminution du magnésium, 3,5 % pour une diminution des neutrophiles, 3,1 % pour une augmentation des phosphatases alcalines, 3,0 % pour une diminution des plaquettes, 2,8 % pour une augmentation de la bilirubine, 2,2 % pour une diminution du calcium, 1,7 % pour une diminution des globules blancs, 1,6 % pour une augmentation du magnésium, 1,5 % pour une augmentation de l'INR (prothrombine), 1,4 % pour une diminution du glucose, 1,2 % pour une diminution de l'albumine, 1,2 % pour une augmentation du calcium, 0,4 % pour une augmentation du sodium et 0,1 % pour une augmentation de l'hémoglobine. **Immunogénicité** Dans les études cliniques menées chez les patients traités par pembrolizumab en monothérapie à la dose de 2 mg/kg de poids corporel toutes les trois semaines, 200 mg toutes les trois semaines ou 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines, 36 (1,8 %) des 2 034 patients évaluable ont été testés positifs pour des anticorps anti-pembrolizumab apparus au cours du traitement dont 9 (0,4 %) patients avec des anticorps neutralisants contre pembrolizumab. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil pharmacocinétique ou de tolérance en présence d'anticorps anti-pembrolizumab liants ou neutralisants. **Population pédiatrique** La sécurité de pembrolizumab en monothérapie a été évaluée à la dose de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines dans l'étude de phase I/II KEYNOTE-051 réalisée chez 161 patients pédiatriques âgés de 9 mois à 17 ans atteints d'un mélanome avancé, d'un lymphome ou de tumeurs solides avancées PD-L1 positives, en rechute ou réfractaires. La population avec un LHC (n = 22) incluait des patients âgés de 11 à 17 ans. Le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était généralement similaire à celui observé chez les adultes traités par pembrolizumab. Les effets indésirables les plus fréquents (rapportés chez au moins 20 % des patients pédiatriques) étaient : pyrexie (33 %), vomissements (30 %), céphalées (26 %), douleurs abdominales (22 %), anémie (21 %), toux (21 %) et constipation (20 %). La majorité des effets indésirables rapportés en monothérapie étaient d'une sévérité de Grades 1 ou 2. Soixante-seize (47,2 %) patients présentaient 1 ou plusieurs effets indésirables de Grades 3 à 5 dont 5 (3,1 %) patients avec 1 ou plusieurs effets indésirables ayant entraîné le décès. Les fréquences sont basées sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **en Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet : [www.notifierunmedicament.be](http://www.notifierunmedicament.be), e-mail : [ad@afmps.be](mailto:ad@afmps.be), **au Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan 54, 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : [crp@chru-nancy.fr](mailto:crp@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : [pharmacovigilance@msat.etat.li](mailto:pharmacovigilance@msat.etat.li). Lien pour le formulaire <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/15/1024/002 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 17 juillet 2015. Date de dernier renouvellement : 24 mars 2020. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 11/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. **MODE DE DELIVRANCE** : sur prescription médicale.