Keytruda

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEYTRUDA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 0,2 mg de polysorbate 80 dans chaque mL de solution à diluer.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mélanome

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

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

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

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

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

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

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

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

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

Mésothéliome pleural malin (MPM)

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

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

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

Carcinome urothélial

KEYTRUDA, en association à l'enfortumab vedotin, en traitement néoadjuvant puis poursuivi après cystectomie radicale en traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) résécable et inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine.

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

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

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

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie en traitement néoadjuvant, poursuivi en traitement adjuvant en association à une radiothérapie avec ou sans cisplatine concomitant puis en monothérapie chez les patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1.

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

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

Carcinome à cellules rénales (CCR)

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

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

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

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

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

- traitement de première ligne d'un cancer colorectal métastatique ;

- traitement d’un cancer colorectal non résécable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association.

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

- cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie ;
- cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur.

Cancer de l'œsophage

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

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

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

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

Cancer de l’endomètre (CE)

KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d’un cancer de l’endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant qui sont éligibles à un traitement systémique.

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

Cancer du col de l'utérus

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

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d’un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1.

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

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

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

Carcinome des voies biliaires (CVB)

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

Cancer de l’ovaire

KEYTRUDA, en association au paclitaxel, avec ou sans bevacizumab, est indiqué dans le traitement du carcinome épithélial de l’ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif résistant aux sels de platine chez les adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 et qui ont reçu une ou deux lignes de traitement systémique antérieures.

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.

Les patients recevant pembrolizumab sous-cutané peuvent passer au pembrolizumab intraveineux lors de leur prochaine dose programmée. Les patients recevant pembrolizumab intraveineux peuvent passer au pembrolizumab sous-cutané lors de leur prochaine dose programmée.

Test PD-L1

Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par KEYTRUDA basée sur l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.1, 4.4, 4.8 et 5.1).

Test MSI/MMR

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

Posologie

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

La dose recommandée de KEYTRUDA en monothérapie chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHc ou chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome est de 2 mg/kg de poids corporel (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

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

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

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

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

Dans le traitement néoadjuvant et adjuvant d'une TVIM chez les patients inéligibles au cisplatine, les patients doivent être traités par KEYTRUDA en néoadjuvant en association à l'enfortumab vedotin à raison de 3 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou jusqu'à progression de la maladie empêchant une cystectomie radicale ou toxicité inacceptable, suivi d'un traitement adjuvant par KEYTRUDA en association à l'enfortumab vedotin à raison de 14 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou 7 doses de 400 mg toutes les 6 semaines ou jusqu'à récidive de la maladie ou toxicité inacceptable.

Dans le traitement néoadjuvant et adjuvant du CETEC localement avancé résécable, les patients doivent être traités par KEYTRUDA en néoadjuvant en monothérapie à raison de 2 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou 1 dose de 400 mg ou jusqu'à progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive ou toxicité inacceptable, suivi d'un traitement adjuvant par KEYTRUDA en association à une radiothérapie avec ou sans cisplatine concomitant à raison de 3 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou 2 doses de 400 mg toutes les 6 semaines, suivi par KEYTRUDA en monothérapie à raison de 12 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou 6 doses de 400 mg toutes les 6 semaines ou jusqu'à récidive 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 monothérapie ne doivent pas recevoir KEYTRUDA en association à une radiothérapie avec ou sans cisplatine concomitant en traitement adjuvant.

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

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

Suspension ou arrêt définitif du traitement (voir aussi rubrique 4.4)
Aucune réduction de dose de KEYTRUDA n'est recommandée. KEYTRUDA doit être suspendu ou arrêté pour gérer les effets indésirables tels que décrit dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Modifications de traitement recommandées pour KEYTRUDA

Effets indésirables à médiation immunitaire	**Sévérité**	**Modification de traitement**
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grades 3 ou 4, ou Grade 2 récurrent	Arrêt définitif
Colite	Grades 2 ou 3	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*

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

† Se présentant sous la forme d'un chevauchement de deux ou des trois affections. Le grade CTCAE le plus sévère parmi les évènements individuels doit être pris en compte lors de l'évaluation de la modification de traitement recommandée de KEYTRUDA.

La sécurité de la ré-administration d'un traitement par pembrolizumab chez les patients ayant précédemment présenté une myocardite à médiation

immunitaire n'est pas connue.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mode d'administration

Il est important de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que la formulation correcte (intraveineuse ou sous-cutanée) est préparée et administrée au patient comme prescrit, pour réduire le risque d'erreurs médicamenteuses.

KEYTRUDA solution à diluer pour perfusion est à usage intraveineux uniquement. KEYTRUDA solution à diluer pour perfusion n'est pas destiné à une administration sous-cutanée.
KEYTRUDA solution à diluer pour perfusion doit être administré par perfusion sur une durée de 30 minutes. La formulation intraveineuse de KEYTRUDA ne doit pas être administrée en injection rapide ou en bolus.

KEYTRUDA solution à diluer pour perfusion ne doit pas être substitué à ou remplacé par pembrolizumab sous-cutané, car leurs dosages et voies d'administration recommandés diffèrent.

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune (MAI) préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent que le risque d'effets indésirables à médiation immunitaire après un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire peut être accru par rapport au risque chez les patients n'ayant pas de MAI préexistante. De plus, les poussées de MAI sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité étaient légères et gérables.

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire
Des cas de pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher les signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire. Une pneumopathie inflammatoire suspectée doit être confirmée par une évaluation radiologique et les autres causes doivent être éliminées. En cas d'évènements de Grade ≥ 2, des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 2, pembrolizumab doit être suspendu. En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 3, de Grade 4 ou récurrente de Grade 2, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

suspendu jusqu'à obtention du contrôle métabolique (voir rubrique 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effets indésirables liés à une greffe

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

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

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

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

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

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

Précautions spécifiques à la maladie

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

progression rapide de la maladie lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine et la présence de métastases hépatiques.

Utilisation du pembrolizumab dans le carcinome urothélial chez les patients étant considérés comme inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10
Les caractéristiques à l'inclusion et les facteurs pronostiques de la pathologie dans la population de l'étude KEYNOTE-052 incluaient une proportion de patients éligibles à une association à base de carboplatine pour lesquels le bénéfice a été évalué dans une étude comparative (KEYNOTE-361). Dans l'étude KEYNOTE-361, un nombre plus élevé de décès dans les 6 mois d'initiation du traitement suivi d'un bénéfice de survie à long terme ont été observés avec le pembrolizumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie (voir rubrique 5.1). Aucun facteur spécifique associé aux décès précoces n'a pu être identifié. Les médecins doivent prendre en considération l'effet différé du pembrolizumab avant d'initier le traitement chez les patients atteints d'un carcinome urothélial considérés comme éligibles à une association de chimiothérapie à base de carboplatine. L'étude KEYNOTE-052 incluait également des patients éligibles à une mono-chimiothérapie, chez lesquels aucune donnée randomisée n'est disponible. De plus, il n'existe pas de données disponibles sur la sécurité et l'efficacité chez les patients plus fragiles (par exemple, statut de performance ECOG de 3) considérés comme non éligibles à une chimiothérapie. En l'absence de ces données, pembrolizumab doit être utilisé avec prudence dans cette population, après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque potentiel au cas par cas.

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

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

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

Utilisation du pembrolizumab dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un CETEC
En général, la fréquence des effets indésirables pour le traitement par pembrolizumab en association est plus élevée que pour pembrolizumab en monothérapie ou pour la chimiothérapie seule, reflétant la contribution de chacun de ces composants (voir rubrique 4.8).

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

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

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

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

Utilisation de pembrolizumab en traitement de première ligne des patients atteints de cancer colorectal MSI-H/dMMR
Dans l'étude KEYNOTE-177, le taux de risque pour l'occurrence des évènements de survie globale a été plus élevé pour pembrolizumab en comparaison avec la chimiothérapie pendant les 4 premiers mois de traitement, suivi d'un bénéfice de survie à long terme pour pembrolizumab (voir rubrique 5.1).

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

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

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

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

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 0,2 mg de polysorbate 80 dans chaque mL de solution à diluer. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

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

Aucune étude pharmacocinétique formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec pembrolizumab. Pembrolizumab étant éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue.
L'utilisation de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs systémiques doit être évitée avant le début du traitement par pembrolizumab, du fait de leur possible interférence avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de pembrolizumab. Néanmoins, les corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration de pembrolizumab pour traiter des effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4). Les corticostéroïdes peuvent aussi être utilisés en prémédication quand pembrolizumab est utilisé en association à une chimiothérapie, en prophylaxie antiémétique et/ou pour atténuer les effets indésirables liés à la chimiothérapie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

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

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

Pembrolizumab en monothérapie (voir rubrique 4.2)
La sécurité de pembrolizumab en monothérapie a été évaluée dans des études cliniques chez 7 631 patients dans différents types de tumeurs et avec quatre doses (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines, 200 mg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines). Dans cette population de patients, la durée d'observation médiane était de 8,5 mois (de 1 jour à 39 mois) et les effets indésirables les plus fréquents avec pembrolizumab étaient : fatigue (31 %), diarrhée (22 %) et nausée (20 %). La majorité des effets indésirables rapportés en monothérapie étaient d'une sévérité de Grades 1 ou 2. Les effets indésirables les plus graves étaient des effets indésirables à médiation immunitaire et des réactions sévères liées à la perfusion (voir rubrique 4.4). Les incidences des effets indésirables à médiation immunitaire étaient de 37 % tous Grades, et 9 % pour les Grades 3-5 avec le pembrolizumab en monothérapie au stade adjuvant, et 25 % tous Grades, et 6 % pour les Grades 3-5 au stade métastatique. Aucun nouvel effet indésirable à médiation immunitaire n'a été identifié au stade adjuvant.

Pembrolizumab en association à une chimiothérapie, à une radiothérapie (RT) ou à une radiochimiothérapie (RCT) (voir rubrique 4.2)
Lorsque pembrolizumab est administré en association, reportez-vous au RCP des médicaments respectifs du traitement en association avant l'initiation du traitement.

La sécurité de pembrolizumab en association à une chimiothérapie, une RT ou une RCT a été évaluée dans des études cliniques chez 7 015 patients dans différents types de tumeurs recevant 200 mg, 2 mg/kg de poids corporel ou 10 mg/kg de poids corporel de pembrolizumab toutes les 3 semaines ou 400 mg de pembrolizumab toutes les 6 semaines. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : anémie (51 %), nausées (50 %), fatigue (36 %), diarrhées (35 %), constipation (32 %), vomissements (27 %) et diminution de l'appétit (26 %). Les incidences des effets indésirables de Grades 3-5 chez les patients avec un CBNPC étaient de 69 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 61 % pour la chimiothérapie seule, chez les patients avec un CETEC étaient de 80 % pour le traitement par pembrolizumab en association (chimiothérapie ou RT avec ou sans chimiothérapie) et de 79 % pour la chimiothérapie avec cétuximab ou RT avec ou sans chimiothérapie, chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage étaient de 86 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 83 % pour la chimiothérapie seule, chez les patients atteints d'un CSTN étaient de 80 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 77 % pour la chimiothérapie seule, chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus étaient de 77 % pour le traitement par pembrolizumab en association (chimiothérapie avec ou sans bevacizumab ou en association à une RCT) et de 71 % pour la chimiothérapie avec ou sans bevacizumab ou la RCT seule, chez les patients atteints d'un cancer gastrique étaient de 74 % pour le traitement par pembrolizumab en association (chimiothérapie avec ou sans trastuzumab) et de 68 % pour la chimiothérapie avec ou sans trastuzumab, chez les patients atteints d'un carcinome des voies biliaires étaient de 85 % pour le traitement par pembrolizumab en association et 84 % pour la chimiothérapie seule, chez les patientes atteintes d'un CE étaient de 59 % pour le traitement par pembrolizumab en association et 46 % pour la chimiothérapie seule, chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin étaient de 44 % pour le traitement par pembrolizumab en association et 30 % pour la chimiothérapie seule et chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire étaient de 83 % pour le traitement par pembrolizumab en association (chimiothérapie avec ou sans bevacizumab) et de 71 % pour la chimiothérapie avec ou sans bevacizumab.

Pembrolizumab en association à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) (voir rubrique 4.2)
Lorsque pembrolizumab est administré en association à l'axitinib ou au lenvatinib, reportez-vous au RCP de l'axitinib ou du lenvatinib avant l'initiation du traitement. Pour des informations complémentaires sur la sécurité du lenvatinib pour le carcinome à cellules rénales (CCR) avancé, voir le RCP de Kisplyx et pour le cancer de l'endomètre (CE) avancé, voir le RCP de Lenvima. Pour des informations complémentaires sur la sécurité de l'axitinib en cas d'élévation des enzymes hépatiques, voir également la rubrique 4.4.

La sécurité de pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib dans le CCR avancé, et en association au lenvatinib dans le CE avancé, a été évaluée chez un total de 1 456 patients atteints d'un CCR avancé ou d'un CE avancé recevant 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines avec soit 5 mg d'axitinib deux fois par jour, soit 20 mg de lenvatinib une fois par jour dans les études cliniques, selon le cas. Dans ces populations de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : diarrhée (58 %), hypertension (54 %), hypothyroïdie (46 %), fatigue (41 %), diminution de l'appétit (40 %), nausées (40 %), arthralgie (30 %), vomissements (28 %), perte de poids (28 %), dysphonie (28 %), douleurs abdominales (28 %), protéinurie (27 %), syndrome main-pied (26 %), éruption cutanée (26 %), stomatite (25 %), constipation (25 %), douleurs musculosquelettiques (23 %), céphalées (23 %) et toux (21 %). La fréquence des effets indésirables de Grade 3-5 chez les patients atteints de CCR était de 80 % pour le pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib et de 71 % pour le sunitinib seul. Chez les patientes atteintes de CE, la fréquence des effets indésirables de Grade 3-5 était de 89 % pour le pembrolizumab en association au lenvatinib et de 73 % pour la chimiothérapie seule.

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

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

Classification MedDRA par organe et par fréquence	Monothérapie	En association avec une chimiothérapie, une radiothérapie ou une radiochimiothérapie	En association avec axitinib ou lenvatinib
Infections et infestations			
Très fréquent			infections des voies urinaires
Fréquent	pneumonie	pneumonie	pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique			

Très fréquent	anémie	anémie, neutropénie, thrombopénie	anémie
Fréquent	thrombopénie, neutropénie, lymphopénie	neutropénie fébrile, leucopénie, lymphopénie	neutropénie, thrombopénie, lymphopénie, leucopénie
Peu fréquent	leucopénie, thrombopénie immunitaire, éosinophilie	anémie hémolytique*, éosinophilie	éosinophilie
Rare	anémie hémolytique*, lymphohistiocytose hémophagocytaire, érythroblastopénie	thrombopénie immunitaire	
Affections du système immunitaire			
Fréquent	réaction liée à la perfusion*	réaction liée à la perfusion*	réaction liée à la perfusion*
Peu fréquent	sarcoïdose*		
Rare		sarcoïdose	
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide		
Affections endocriniennes			
Très fréquent	hypothyroïdie*	hypothyroïdie*	hypothyroïdie
Fréquent	hyperthyroïdie	insuffisance surrénalienne*, hyperthyroïdie*, thyroïdite*	insuffisance surrénalienne*, hyperthyroïdie, thyroïdite*
Peu fréquent	insuffisance surrénalienne*, hypophysite*, thyroïdite*	hypophysite*	hypophysite*
Rare	hypoparathyroïdie	hypoparathyroïdie	hypoparathyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent	diminution de l'appétit	hypokaliémie, diminution de l'appétit	diminution de l'appétit
Fréquent	hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie	hyponatrémie, hypocalcémie	hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie
Peu fréquent	diabète de type I*	diabète de type I*	diabète de type I*
Affections psychiatriques			
Très fréquent		insomnie	
Fréquent	insomnie		insomnie
Affections du système nerveux			
Très fréquent	céphalée	neuropathie périphérique, céphalées	céphalée, dysgueusie
Fréquent	étourdissements, neuropathie périphérique, léthargie, dysgueusie	étourdissements, dysgueusie	étourdissements, neuropathie périphérique, léthargie
Peu fréquent	syndrome myasthénique*¶, épilepsie	encéphalite*, léthargie	syndrome myasthénique*¶, encéphalite*
Rare	syndrome de Guillain-Barré*, encéphalite*, myélite*, névrite optique, méningite (aseptique)*	syndrome myasthénique*¶, syndrome de Guillain-Barré*, myélite, névrite optique, épilepsie, méningite (aseptique)	névrite optique
Affections oculaires			

Fréquent	sécheresse oculaire	sécheresse oculaire	sécheresse oculaire
Peu fréquent	uvéite*	uvéite*	uvéite*
Rare	syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada		syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Affections cardiaques			
Fréquent	arythmie cardiaque‡ (y compris fibrillation auriculaire)	arythmie cardiaque‡ (y compris fibrillation auriculaire)	arythmie cardiaque‡ (y compris fibrillation auriculaire)
Peu fréquent	myocardite¶, péricardite*, épanchement péricardique	myocardite*¶, péricardite*, épanchement péricardique	myocardite¶, épanchement péricardique
Affections vasculaires			
Très fréquent			hypertension
Fréquent	hypertension	hypertension	
Peu fréquent		vascularite*	vascularite*
Rare	vascularite*		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Très fréquent	dyspnée, toux	dyspnée, toux	dyspnée, toux
Fréquent	pneumopathie inflammatoire*	pneumopathie inflammatoire*	pneumopathie inflammatoire*
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	diarrhée, douleurs abdominales*, nausées, vomissements, constipation	diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales*, constipation	diarrhée, douleurs abdominales*, nausées, vomissements, constipation
Fréquent	colite*, sécheresse buccale	colite*, gastrite*, sécheresse buccale	colite*, pancréatite*, gastrite*, sécheresse buccale
Peu fréquent	pancréatite*, gastrite*, ulcération gastro-intestinale*	pancréatite*, ulcération gastro-intestinale*	ulcération gastro-intestinale*
Rare	insuffisance pancréatique exocrine, perforation de l'intestin grêle, maladie coeliaque	insuffisance pancréatique exocrine, perforation de l'intestin grêle, maladie coeliaque	perforation de l'intestin grêle
Fréquence indéterminée			insuffisance pancréatique exocrine, maladie coeliaque
Troubles hépatobiliaires			
Fréquent	hépatite*	hépatite*	hépatite*
Rare	cholangite sclérosante	cholangite sclérosante*	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	prurit*, éruption cutanée*	alopécie, prurit*, éruption cutanée*	éruption cutanée*, prurit*
Fréquent	réactions cutanées sévères*, érythème, dermatite, sécheresse cutanée, vitiligo*, eczéma, alopécie, dermatite acnéiforme	réactions cutanées sévères*, dermatite, érythème, sécheresse cutanée, dermatite acnéiforme, eczéma	réactions cutanées sévères*, dermatite, sécheresse cutanée, érythème, dermatite acnéiforme, alopécie

Peu fréquent	psoriasis, kératose lichénoïde∗, papule, modification de la couleur des cheveux	psoriasis, kératose lichénoïde∗, vitiligo∗, papule	eczéma, kératose lichénoïde∗, psoriasis, vitiligo∗, papule, modification de la couleur des cheveux
Rare	syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, nécrolyse épidermique toxique	syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, modification de la couleur des cheveux	nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Très fréquent	douleur musculo-squelettique∗, arthralgie	arthralgie, douleur musculo-squelettique∗	arthralgie, douleur musculo-squelettique∗, myosite∗¶, douleur aux extrémités
Fréquent	myosite∗¶, douleur aux extrémités, arthrite∗	myosite∗¶, douleur aux extrémités, arthrite∗	arthrite∗
Peu fréquent	ténosynovite∗	ténosynovite∗	ténosynovite∗
Rare	syndrome de Sjögren	syndrome de Sjögren	syndrome de Sjögren
Troubles du rein et des voies urinaires			
Fréquent		insuffisance rénale aiguë	néphrite∗
Peu fréquent	néphrite∗	néphrite∗, cystite non infectieuse	
Rare	cystite non infectieuse		cystite non infectieuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	fatigue, asthénie, œdème∗, fièvre	fatigue, asthénie, fièvre, œdème∗	fatigue, asthénie, œdème∗, fièvre
Fréquent	syndrome pseudo-grippal, frissons	syndrome pseudo-grippal, frissons	syndrome pseudo-grippal, frissons
Investigations			
Très fréquent		augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase	augmentation de la lipase, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la créatininémie
Fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, hypercalcémie, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la créatininémie	augmentation de la bilirubinémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la créatininémie, hypercalcémie	augmentation de l'amylase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, hypercalcémie
Peu fréquent	augmentation de l'amylase	augmentation de l'amylase	

† Les fréquences des effets indésirables présentées dans le tableau 2 peuvent ne pas être totalement attribuables à pembrolizumab seul mais peuvent aussi intégrer la contribution de la maladie sous-jacente ou des autres médicaments utilisés dans une association.
‡ Sur la base d'une requête standard incluant bradyarythmie et tachyarythmie.
¶ Une myocardite, une myosite et une myasthénie grave peuvent survenir simultanément (sous la forme d'un syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave).
∗Les termes suivants représentent un groupe d'évènements liés qui décrivent un état pathologique plutôt qu'un évènement isolé :

- anémie hémolytique (anémie hémolytique auto-immune et anémie hémolytique à Coombs négatif)
- réaction liée à la perfusion (hypersensibilité médicamenteuse, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité, réaction

d'hypersensibilité liée à la perfusion, syndrome de relargage des cytokines et maladie sérique)

- sarcoïdose (sarcoïdose cutanée et sarcoïdose pulmonaire)
- hypothyroïdie (myxœdème, hypothyroïdie à médiation immunitaire et hypothyroïdie auto-immune)
- insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison, insuffisance corticosurrénalienne aiguë, insuffisance corticosurrénalienne secondaire et insuffisance surrénalienne primaire)
- thyroïdite (thyroïdite auto-immune, thyroïdite silencieuse, troubles thyroïdiens, thyroïdite aiguë et thyroïdite à médiation immunitaire)
- hyperthyroïdie (maladie de Basedow)
- hypophysite (hypopituitarisme et hypophysite lymphocytaire)
- diabète de type 1 (acidocétose diabétique)
- syndrome myasthénique (myasthénie grave, y compris exacerbation)
- encéphalite (encéphalite auto-immune et encéphalite non infectieuse)
- syndrome de Guillain-Barré (neuropathie axonale et polyneuropathie démyélinisante)
- myélite (y compris myélite transverse)
- méningite aseptique (méningite et méningite non infectieuse)
- uvéite (choriorétinite, iritis et iridocyclite)
- myocardite (myocardite auto-immune et myocardite à médiation immunitaire)
- péricardite (péricardite auto-immune, pleuropéricardite et myopéricardite)
- vascularite (vascularite du système nerveux central, aortite et artérite à cellules géantes)
- pneumopathie inflammatoire (pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie organisée, pneumopathie à médiation immunitaire, maladie pulmonaire à médiation immunitaire et maladie pulmonaire auto-immune)
- douleur abdominale (gêne abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse)
- colite (colite microscopique, entérocolite, entérocolite hémorragique, colite auto-immune et entérocolite à médiation immunitaire)
- gastrite (gastrite érosive, gastrite hémorragique et gastrite à médiation immunitaire)
- pancréatite (pancréatite auto-immune, pancréatite aiguë et pancréatite à médiation immunitaire)
- ulcération gastro-intestinale (ulcère gastrique et ulcère duodénal)
- hépatite (hépatite auto-immune, hépatite à médiation immunitaire, atteinte hépatique d'origine médicamenteuse et hépatite aiguë)
- cholangite sclérosante (cholangite à médiation immunitaire)
- prurit (urticaire, urticaire papuleuse et prurit génital)
- éruption cutanée (éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption pruritigineuse, éruption vésiculaire et rash génital)
- réactions cutanées sévères (rash exfoliatif, pemphigus, et évènements suivants de Grade ≥ 3 : vascularite cutanée, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite exfoliative généralisée, érythème polymorphe, lichen plan, lichen plan buccal, pemphigoïde, prurit, prurit génital, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption maculo-papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption pustuleuse, nécrose cutanée et éruption cutanée toxique)
- vitiligo (dépigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée et hypopigmentation de la paupière)
- kératose lichénoïde (lichen plan et lichen scléreux)
- douleur musculo-squelettique (gêne musculo-squelettique, douleur dorsale, raideur musculo-squelettique, douleur thoracique musculo-squelettique et torticolis)
- myosite (myalgie, myopathie, myosite nécrosante, pseudo-polyarthrite rhizomélique et rhabdomyolyse)
- arthrite (gonflement des articulations, polyarthrite, épanchement articulaire, arthrite auto-immune et arthrite à médiation immunitaire)
- ténosynovite (tendinite, synovite et douleur aux tendons)
- néphrite (néphrite auto-immune, néphrite à médiation immunitaire, néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë ou atteinte rénale aiguë avec néphrite avérée, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite, glomérulonéphrite membraneuse et glomérulonéphrite aiguë)
- œdème (œdème périphérique, œdème généralisé, surcharge liquidienne, rétention liquidienne, œdème palpébral, œdème labial, œdème du visage, œdème localisé et œdème périorbitaire)

Pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin (voir rubrique 4.2)
Lorsque pembrolizumab est administré en association à l'enfortumab vedotin, se référer au RCP de l'enfortumab vedotin avant l'initiation du traitement.

La sécurité de pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin a été évaluée chez 564 patients atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique recevant 200 mg de pembrolizumab le Jour 1 et 1,25 mg/kg d'enfortumab vedotin les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Dans l'ensemble, l'incidence des effets indésirables de pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin a été observée comme étant plus élevée que celle de pembrolizumab en monothérapie, reflétant la contribution de l'enfortumab vedotin et la durée du traitement en association plus longue.
Les effets indésirables étaient généralement similaires à ceux observés chez les patients recevant pembrolizumab ou enfortumab vedotin en monothérapie. L'incidence de l'éruption cutanée maculo-papuleuse était de 36 % tous Grades (10 % de Grades 3-4), ce qui est plus élevé que celle observée avec pembrolizumab en monothérapie.
Généralement similaires aux observations avec le comparateur chimiothérapie, les fréquences des événements indésirables étaient plus élevées chez les patients âgés de ≥ 65 ans comparées aux patients âgés de < 65 ans, en particulier pour les événements indésirables graves (respectivement 56,3 % et 35,3 %) et les événements de Grade ≥ 3 (respectivement 80,3 % et 64,2 %).

La sécurité de pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin a été évaluée chez 167 patients atteints d'une TVIM recevant 200 mg de pembrolizumab le Jour 1 et 1,25 mg/kg d'enfortumab vedotin les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours, en traitement néoadjuvant puis poursuivi après cystectomie radicale en traitement adjuvant. Dans l'ensemble, l'incidence des effets indésirables de pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin a été observée comme étant plus élevée que celle de pembrolizumab en monothérapie, reflétant la contribution de l'enfortumab vedotin. Les effets indésirables étaient généralement similaires à ceux observés chez des patients atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique traités par pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin.

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

Effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4)

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

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

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

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

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

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

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

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

Une hypothyroïdie est survenue chez 939 (12,3 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 687 (9,0 %) et 8 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hypothyroïdie a été de 3,4 mois (de 1 jour à 25,9 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (de 2 jours à 63,0+ mois). L'hypothyroïdie a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 6 (0,1 %) patients. L'hypothyroïdie s'est résolue chez 216 (23,0 %) patients, 16 avec des séquelles. Chez les patients atteints d'un LHc (n = 389), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 17 %, toutes étant de Grade 1 ou 2. Chez les patients atteints d'un CETEC récidivant ou métastatique 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 récidivant ou métastatique

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 atteints d'un CETEC localement avancé résécable traités par pembrolizumab en traitement néoadjuvant et en association à une radiothérapie avec ou sans cisplatine concomitant en traitement adjuvant (n = 361), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 24,7 %, toutes étant de Grade 1 ou 2. Chez les patients traités par pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib (n = 1 456), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 46,2 % (tous Grades) avec 0,8 % de Grade 3 ou 4. Chez les patients atteints d'un mélanome, d'un CBNPC et d'un CCR traités par pembrolizumab en monothérapie au stade adjuvant (n = 2 060), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 18,5 %, dont la majorité était de Grade 1 ou 2.

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

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

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

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

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

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

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

Chez les patients traités par pembrolizumab en association à la chimiothérapie, à la RT ou à la RCT, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 36,4 % pour une diminution des neutrophiles, 31,7 % pour une diminution des lymphocytes, 23,7 % pour une diminution des leucocytes, 20,2 % pour une diminution de l'hémoglobine, 11,4 % pour une diminution des plaquettes, 9,5 % pour une diminution du sodium, 7,8 % pour une diminution du potassium, 7,2 % pour une diminution du phosphate, 5,5 % pour une augmentation du glucose, 5,3 % pour une augmentation des ALAT, 4,7 % pour une augmentation des ASAT, 3,4 % pour une diminution du calcium, 3,1 % pour une augmentation de la créatinine, 3,0 % pour une augmentation de la bilirubine, 3,0 % pour une augmentation du potassium, 2,4 % pour une diminution de l'albumine, 2,3 % pour une augmentation des phosphatases alcalines, 1,6 % pour une augmentation du calcium, 0,9 % pour une diminution du glucose, 0,4 % pour une augmentation du sodium et 0,2 % 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), 12,3 % pour une diminution des lymphocytes, 11,4 % pour une diminution du sodium, 11,2 % pour une augmentation de l'amylase, 11,2 % pour une augmentation des triglycérides, 10,4 % pour une augmentation des ALAT, 8,9 % pour une augmentation des ASAT, 7,8 % pour une augmentation du glucose, 6,8 % pour une diminution du phosphate, 6,1 % pour une diminution du potassium, 5,1 % pour une augmentation du potassium, 4,5 % pour une augmentation du cholestérol, 4,4 % pour une augmentation de la créatinine, 4,2 % pour une diminution de l'hémoglobine, 4,0 % pour une diminution des neutrophiles, 3,1 % pour une augmentation des phosphatases alcalines, 3,0 % pour une diminution des plaquettes, 2,8 % pour une augmentation de la bilirubine, 2,2 % pour une diminution du calcium, 2,2 % pour une augmentation du magnésium, 1,7 % pour une diminution des leucocytes, 1,5 % pour une diminution du magnésium, 1,5 % pour une augmentation de l'INR (prothrombine), 1,4 % pour une diminution du glucose, 1,2 % pour une diminution de l'albumine, 1,0 % pour une augmentation du calcium, 0,4 % pour une augmentation du sodium et 0,1 % pour une augmentation de l'hémoglobine.

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

Population pédiatrique
La sécurité de pembrolizumab en monothérapie a été évaluée à la dose de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines dans l'étude de phase I/II KEYNOTE-051 réalisée chez 161 patients pédiatriques âgés de 9 mois à 17 ans atteints d'un mélanome avancé, d'un lymphome ou de tumeurs solides avancées PD-L1 positives, en rechute ou réfractaires. La population avec un LHc (n = 22) incluait des patients âgés de 11 à 17 ans. Le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était généralement similaire à celui observé chez les adultes traités par pembrolizumab. Les effets

indésirables les plus fréquents (rapportés chez au moins 20 % des patients pédiatriques) étaient : pyrexie (33 %), vomissements (30 %), céphalées (26 %), douleurs abdominales (22 %), anémie (21 %), toux (21 %) et constipation (20 %). La majorité des effets indésirables rapportés en monothérapie étaient d'une sévérité de Grades 1 ou 2. Soixante-seize (47,2 %) patients présentaient 1 ou plusieurs effets indésirables de Grades 3 à 5 dont 5 (3,1 %) patients avec 1 ou plusieurs effets indésirables ayant entraîné le décès. Les fréquences sont basées sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. Les données de sécurité à long terme du pembrolizumab chez les adolescents atteints de mélanome de stade IIB, IIC et III traités au stade adjuvant sont actuellement indisponibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **en Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be, **au Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

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

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

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

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

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (Progression Free Survival PFS, évaluée selon une revue clinico-

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

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

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

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à ipilimumab) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
† Sur la base du test de log rank stratifié
‡ Sur la base des patients ayant une meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées
§ Sur la base de l'estimation de Kaplan Meier
ND = Non disponible

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

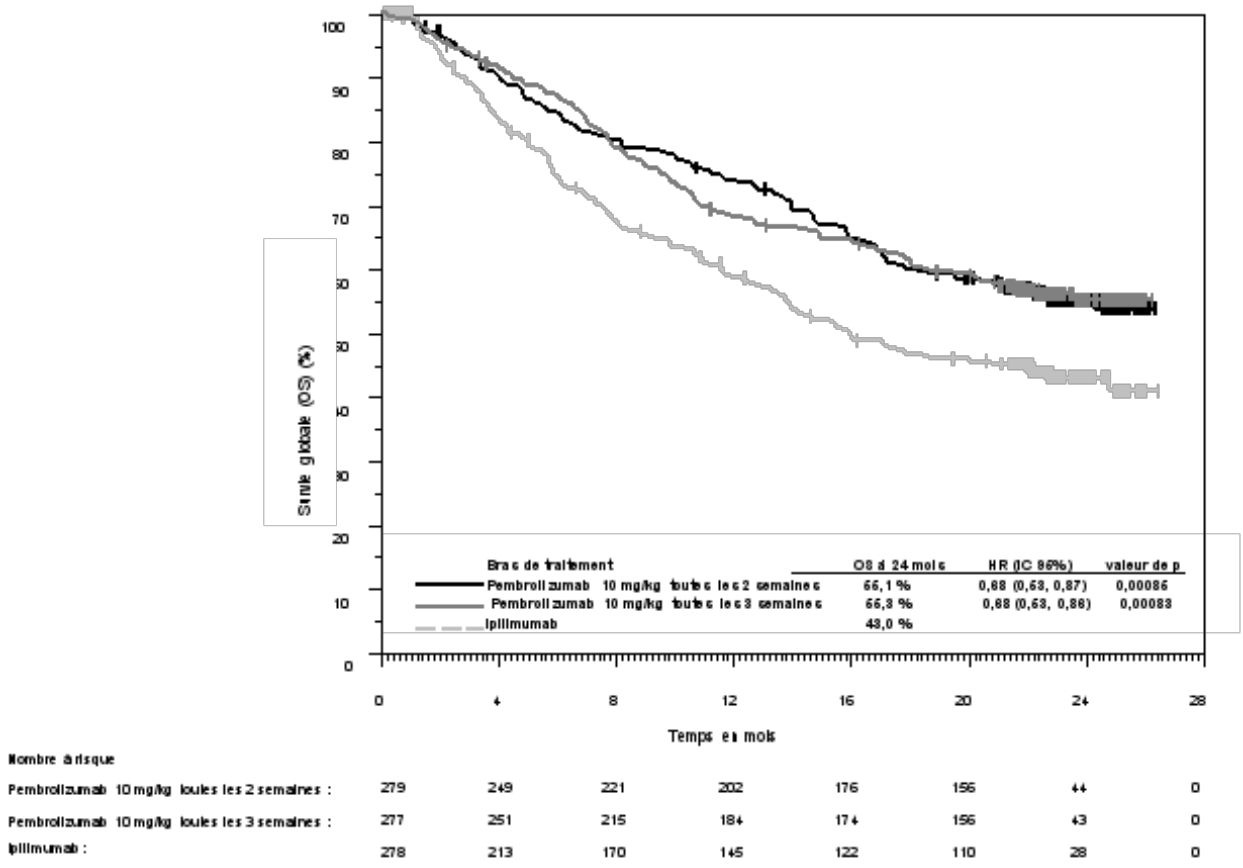
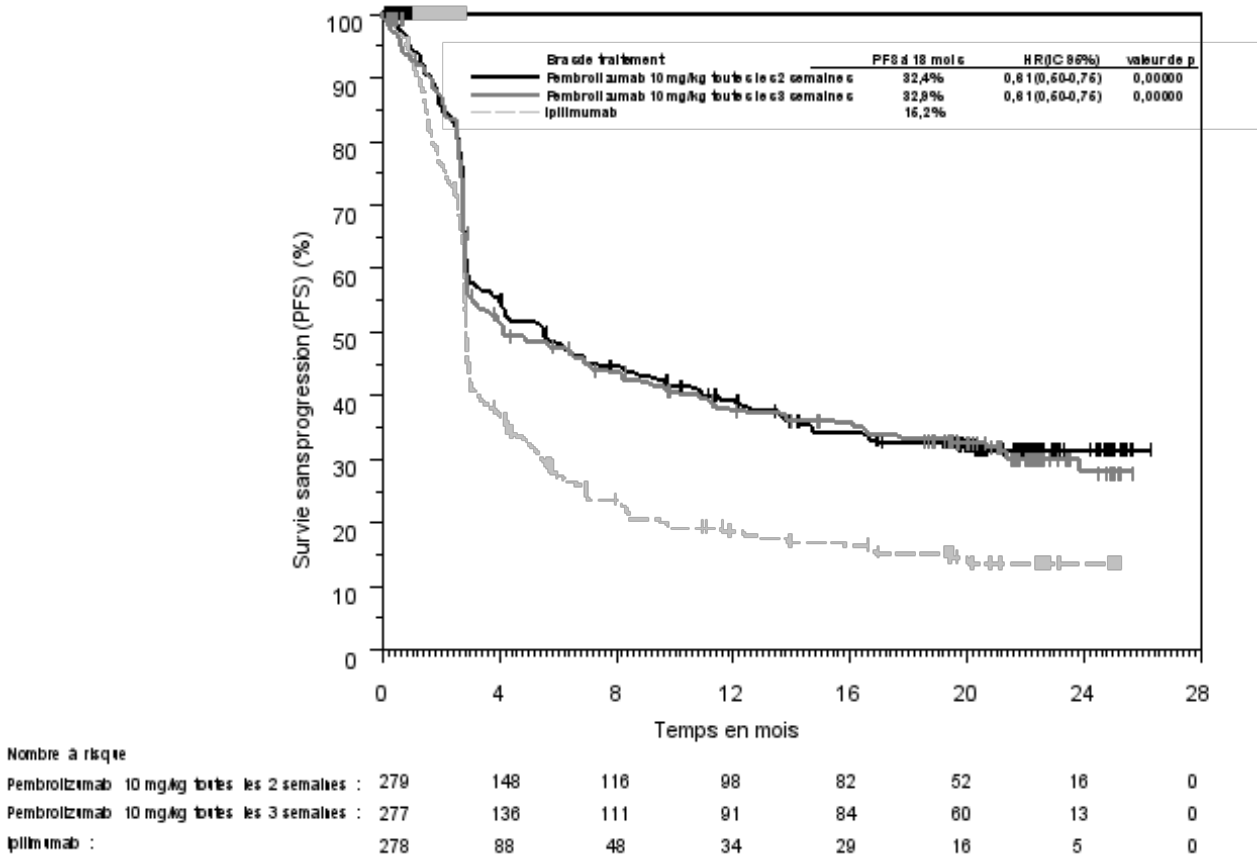


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-006 (population en intention de traiter)



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

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

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

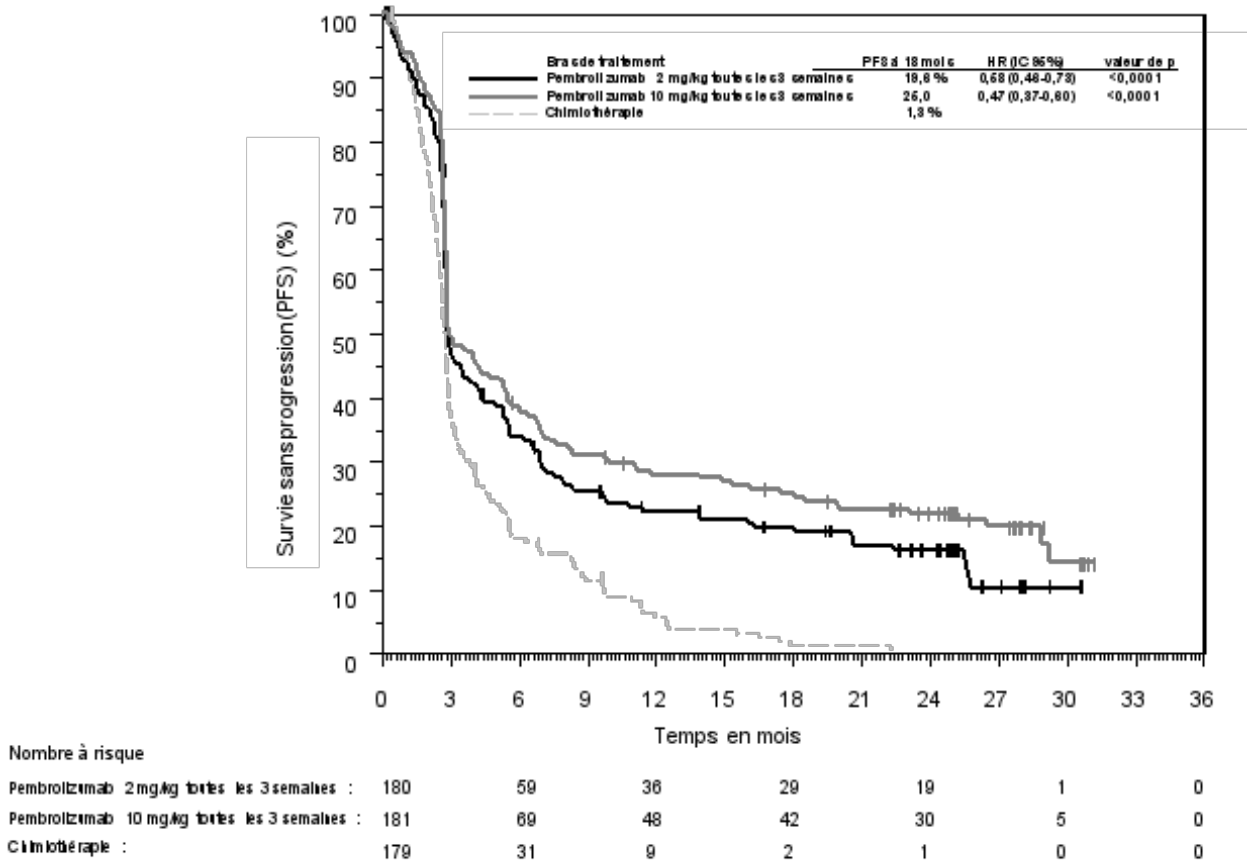
Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS, évaluée selon une revue clinico-radiologique (IRO) en utilisant les critères RECIST version 1.1, et l'OS. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la durée de la réponse. Le tableau 4 résume les critères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

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

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines n = 180	Pembrolizumab 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines n = 181	Chimiothérapie n = 179
PFS			
Nombre de patients avec évènement (%)	150 (83 %)	144 (80 %)	172 (96 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,58 (0,46 – 0,73)	0,47 (0,37 – 0,60)	---
Valeur de p†	< 0,001	< 0,001	---
Médiane en mois (IC 95 %)	2,9 (2,8 – 3,8)	3,0 (2,8 – 5,2)	2,8 (2,6 – 2,8)
OS			
Nombre de patients avec évènement (%)	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,86 (0,67 – 1,10)	0,74 (0,57 – 0,96)	---
Valeur de p†	0,1173	0,0106‡	---
Médiane en mois (IC 95 %)	13,4 (11,0 – 16,4)	14,7 (11,3 – 19,5)	11,0 (8,9 – 13,8)
Meilleure réponse objective			
ORR % (IC 95 %)	22 % (16 – 29)	28 % (21 – 35)	5 % (2 – 9)
Réponse complète	3 %	7 %	0 %
Réponse partielle	19 %	20 %	5 %
Durée de réponse§			
Médiane en mois (intervalle)	22,8 (1,4+ – 25,3+)	Non atteinte (1,1+ – 28,3+)	6,8 (2,8 – 11.3)
% en cours à 12 mois	73 %¶	79 %¶	0 %¶

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
† Sur la base du test de log rank stratifié
‡ Non statistiquement significatif après ajustement pour multiplicité
§ Sur la base des patients ayant une meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmée, issue de l'analyse finale
¶ Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier

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



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

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

Sur les 51 patients recevant 2 mg/kg de poids corporel de pembrolizumab qui étaient naïfs de traitement par ipilimumab, 63 % étaient des hommes, 35 % étaient âgés de ≥ 65 ans et l'âge médian était de 60 ans (de 35 à 80 ans). Tous les patients étaient de type caucasien, sauf un. Soixante-trois pourcent présentaient un stade M1c et 2 % des patients avaient des antécédents de métastases cérébrales. Quarante-cinq pourcent n'avaient reçu aucun traitement antérieur pour le mélanome avancé. Des mutations BRAF ont été rapportées chez 20 (39 %) patients. Parmi les patients présentant des tumeurs mutées BRAF, 10 (50 %) avaient été préalablement traités par un inhibiteur de BRAF.

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

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

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

* Inclut les patients sans maladie mesurable par radiologie indépendante à l'initiation
† IRO = évaluation intégrée radiologique et oncologique (Independent radiology and oncologist) utilisant RECIST 1.1
‡ Sur la base de la meilleure réponse de la maladie, stable ou meilleur
§ Sur la base des patients présentant une réponse confirmée par une revue indépendante, à partir de la date où la réponse a été enregistrée pour la 1ère fois ; n = 23 pour les patients préalablement traités par ipilimumab ; n = 18 pour les patients naïfs de traitement par ipilimumab
¶ Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier

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

Analyse des sous-populations

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

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

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

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

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

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

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

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

Statut PD-L1 dans le mélanome

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KEYNOTE-716 : Etude contrôlée versus placebo pour le traitement adjuvant des patients avec un mélanome réséqué de stade IIB ou IIC
L'efficacité du pembrolizumab a été évaluée dans KEYNOTE-716, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients atteints d'un mélanome réséqué de stade IIB ou IIC. Un total de 976 patients a été randomisé (1:1) pour recevoir pembrolizumab 200 mg toutes les trois semaines (ou la dose pédiatrique [12 à 17 ans] de 2 mg/kg par voie intraveineuse [jusqu'à un maximum de 200 mg] toutes les trois semaines) (n = 487) ou un placebo (n = 489), sur une durée maximale d'un an ou jusqu'à récidive de la maladie ou toxicité inacceptable. La randomisation a été stratifiée selon le stade T défini par la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ème édition. Les patients présentant une maladie auto-immune active, ou un état clinique nécessitant un traitement immunosuppresseur, ou un mélanome muqueux ou oculaire, étaient inéligibles. Les patients ayant reçu un traitement antérieur pour leur mélanome autre que la chirurgie étaient inéligibles. Les patients ont bénéficié d'une imagerie tous les six mois à compter de la randomisation jusqu'à la 4ème année, et une imagerie à 5 ans à compter de la randomisation ou jusqu'à la récidive, selon l'évènement survenant en premier.

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

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans récidive (RFS) évaluée par l'investigateur dans la population totale, la RFS étant définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première récidive (locale, régionale ou métastatique à distance) ou de décès, selon ce qui survenait en premier. Les critères secondaires d'évaluation étaient la survie sans métastase à distance (DMFS) et l'OS dans l'ensemble de la population. L'OS n'a pas été formellement évaluée au moment de cette analyse. L'étude a initialement démontré une amélioration statistiquement significative de la RFS (HR 0,65 ; IC 95 % : 0,46 – 0,92 ; p = 0,00658) chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en

comparaison au placebo lors de son analyse intermédiaire prédéfinie. Les résultats de la RFS rapportés lors de son analyse finale pré-définie, après un suivi médian de 20,5 mois sont résumés dans le tableau 10. Les résultats de la RFS actualisés après un suivi médian de 38,5 mois étaient cohérents avec l'analyse finale de la RFS pour les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en comparaison au placebo (HR 0,62 ; IC 95 % : 0,49 – 0,79) (voir Figure 4). L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la DMFS (HR 0,64 ; IC à 95 % : 0,47 – 0,88 ; p = 0,00292) chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en comparaison au placebo lors de son analyse intermédiaire pré-définie avec un suivi médian de 26,9 mois. Les résultats de la DMFS rapportés lors de son analyse finale pré-définie après une durée médiane de suivi de 38,5 mois sont résumés dans le Tableau 10 et la Figure 5.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-716

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

* Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
† Valeur de p nominale sur la base du test de log-rank stratifié selon le stade T défini par la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ème édition
NA = non atteint

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

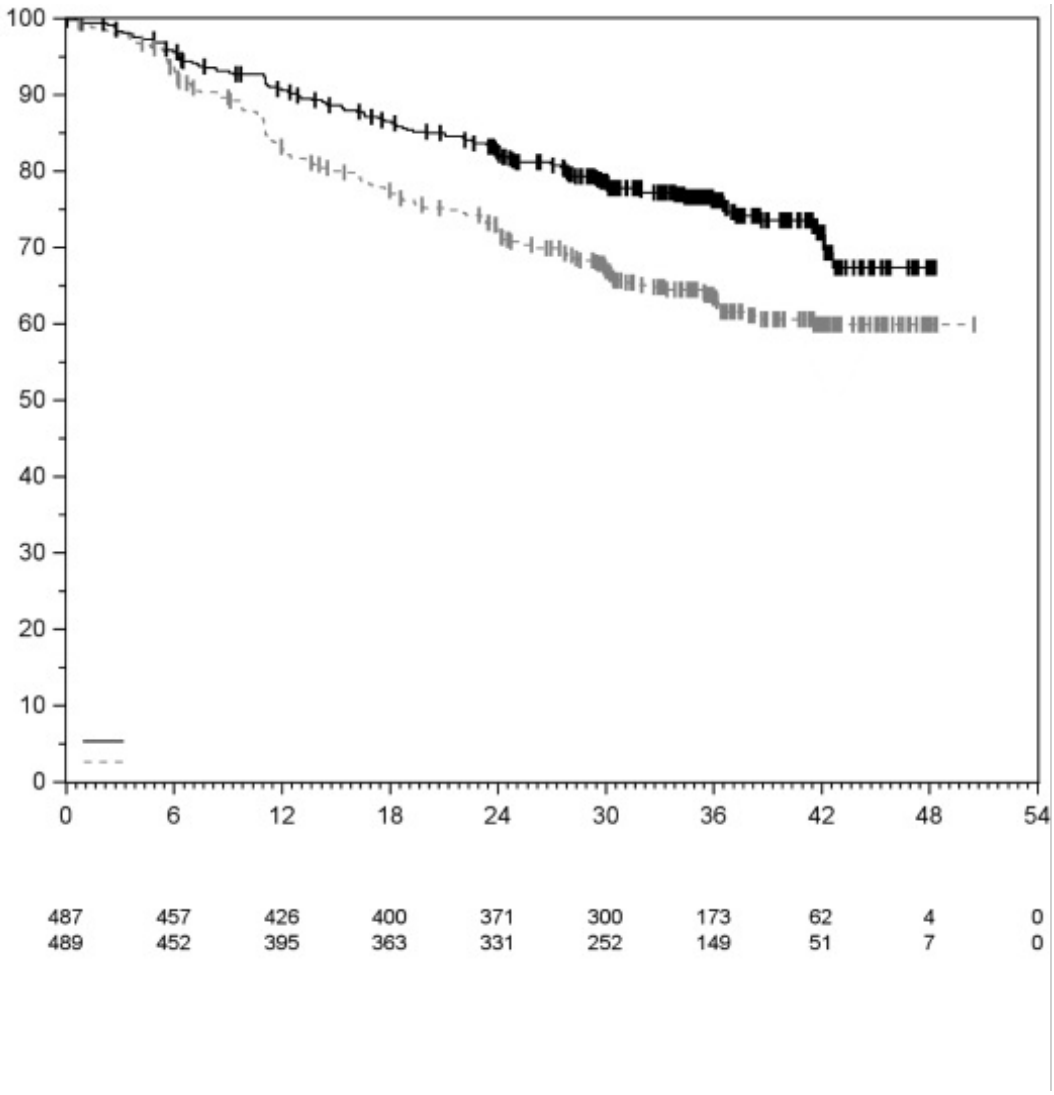
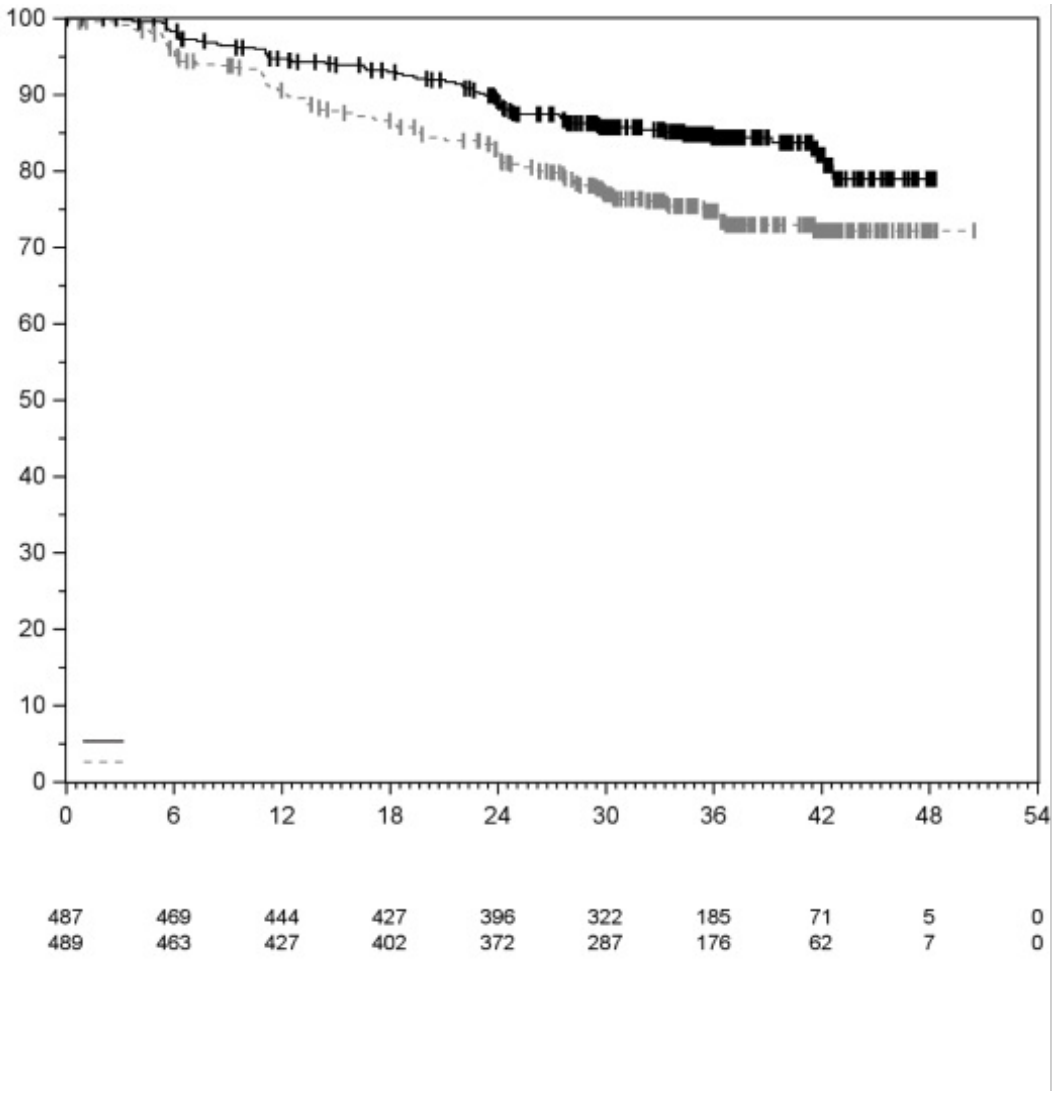


Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans métastase à distance par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-716 (population en intention de traiter)



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

Parmi les 1 019 patients, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 54 ans (25 % âgés de 65 ans ou plus) ; 62 % d'hommes ; et statut de performance ECOG de 0 (94 %) et 1 (6 %). Seize pourcents avaient une maladie au stade IIIA, 46 % au stade IIIB, 18 % au stade IIIC (1-3 ganglions lymphatiques positifs) et 20 % au stade IIIC (≥ 4 ganglions lymphatiques positifs) ; 50 % étaient positifs à la mutation BRAF V600 et 44 % présentaient un gène BRAF de type sauvage. L'expression PD-L1 était testée rétrospectivement par un test d'IHC avec l'anticorps anti-PDL1 22C3 ; 84 % des patients avaient un mélanome PD-L1 positif (expression de PD-L1 dans ≥ 1 % des cellules tumorales et des cellules immunitaires associées à la tumeur par rapport à toutes les cellules tumorales viables). Le même score a été utilisé pour le mélanome métastatique (MEL score).

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la RFS évaluée par l'investigateur dans la population totale et dans la population avec des tumeurs PD-L1 positives, la RFS étant définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première récidive (locale, régionale ou métastatique à distance) ou de décès, selon ce qui survenait en premier. Les critères secondaires d'évaluation étaient la DMFS et l'OS dans l'ensemble de la population et dans la population avec des tumeurs PD-L1 positives. L'OS n'a pas été formellement évaluée au moment de ces analyses. L'étude a initialement démontré une amélioration statistiquement significative de la RFS (HR 0,57 ; IC 98,4 % : 0,43 – 0,74 ; p < 0,0001) chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en comparaison au placebo lors de son analyse intermédiaire prédéfinie. Les résultats d'efficacité actualisés avec un suivi médian de 45,5 mois sont résumés dans le tableau 11 et les figures 6 et 7.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-054

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

* Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
NA = non atteint

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

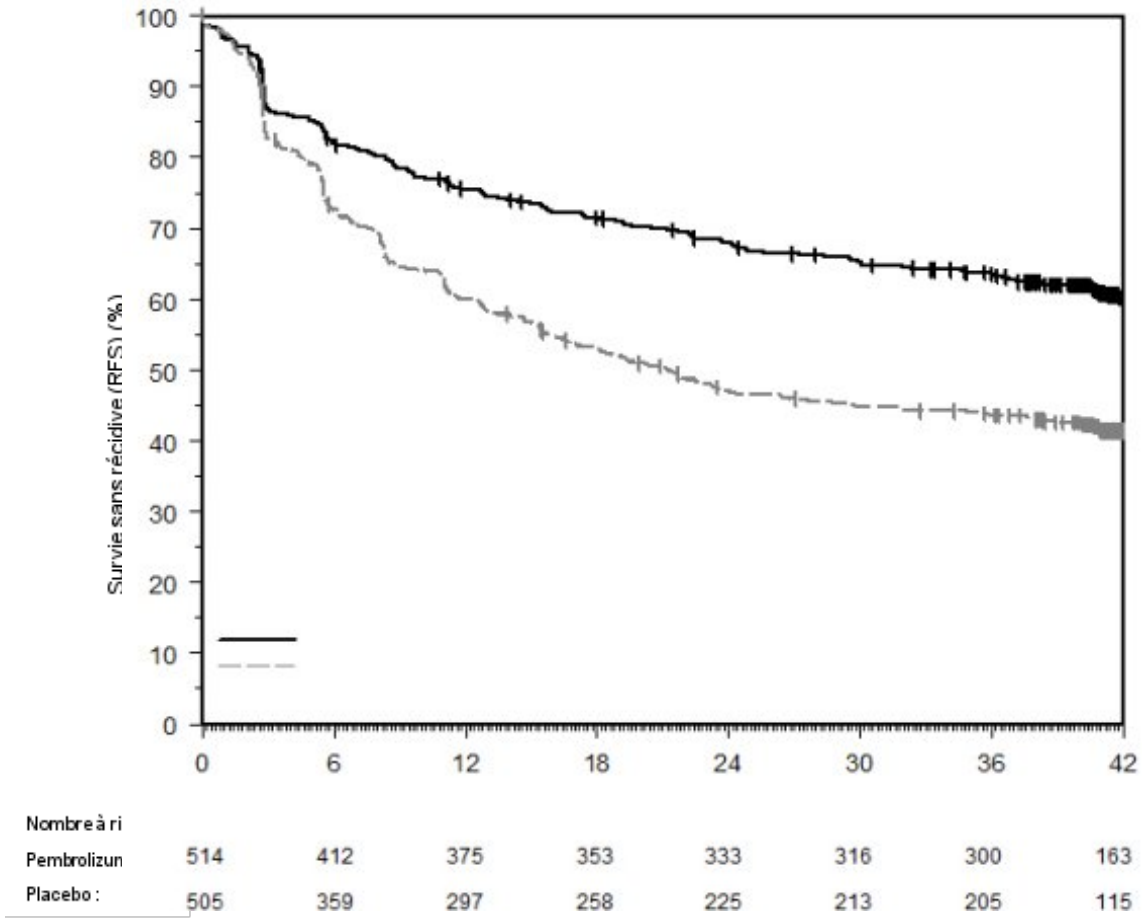
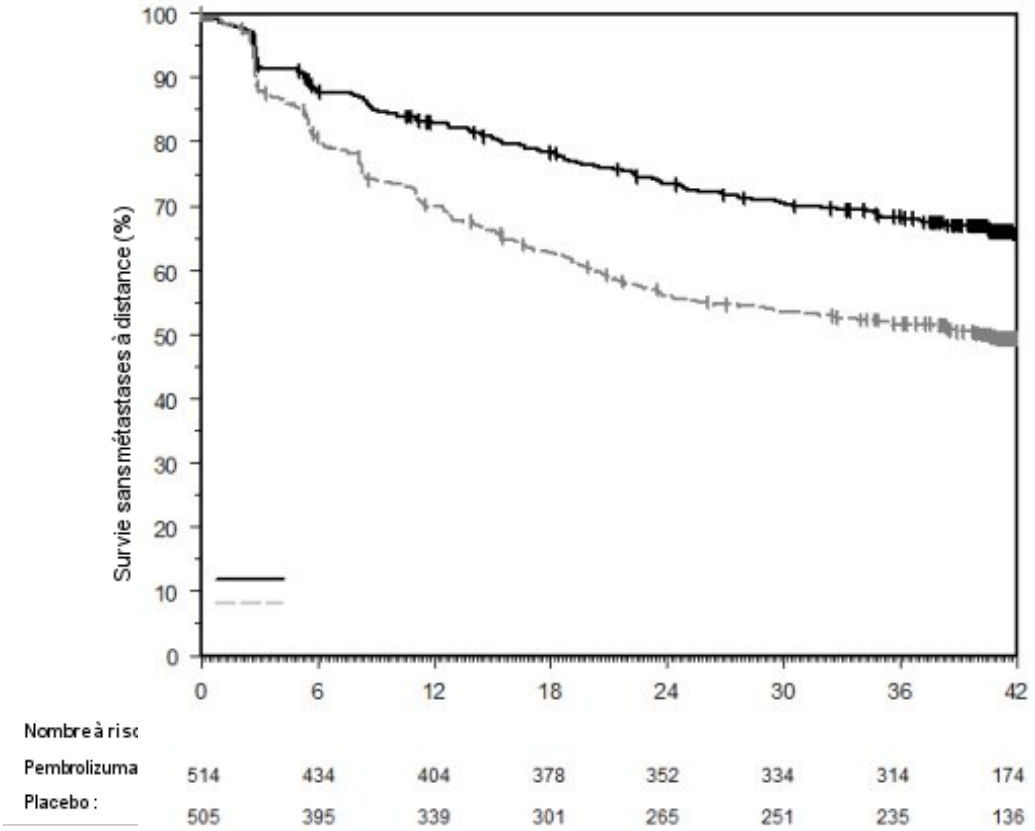


Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans métastase à distance par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-054 (population en intention de traiter)



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

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

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

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

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

- Bras de traitement A : pembrolizumab 200 mg en néoadjuvant le Jour 1 en association au cisplatine 75 mg/m^2 et au pemetrexed 500 mg/m^2 le Jour 1 ou à la gemcitabine 1 000 mg/m^2 les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à 4 cycles. Après la chirurgie, pembrolizumab 200 mg a été administré toutes les 3 semaines jusqu'à 13 cycles.

- Bras de traitement B : placebo en néoadjuvant au Jour 1 en association au cisplatine 75 mg/m^2 et au pemetrexed 500 mg/m^2 le Jour 1 ou à la gemcitabine 1 000 mg/m^2 les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles. Après la chirurgie, le placebo a été administré toutes les 3 semaines jusqu'à 13 cycles.

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

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

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

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

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

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

Tableau 12 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-671

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

* Sur la base des estimations de Kaplan-Meier
† Sur la base du modèle de régression de Cox avec traitement comme covariable stratifié par stade, expression tumorale de PD-L1, histologie et région géographique
‡ Sur la base du test de log rank stratifié
NA = Non Atteinte

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

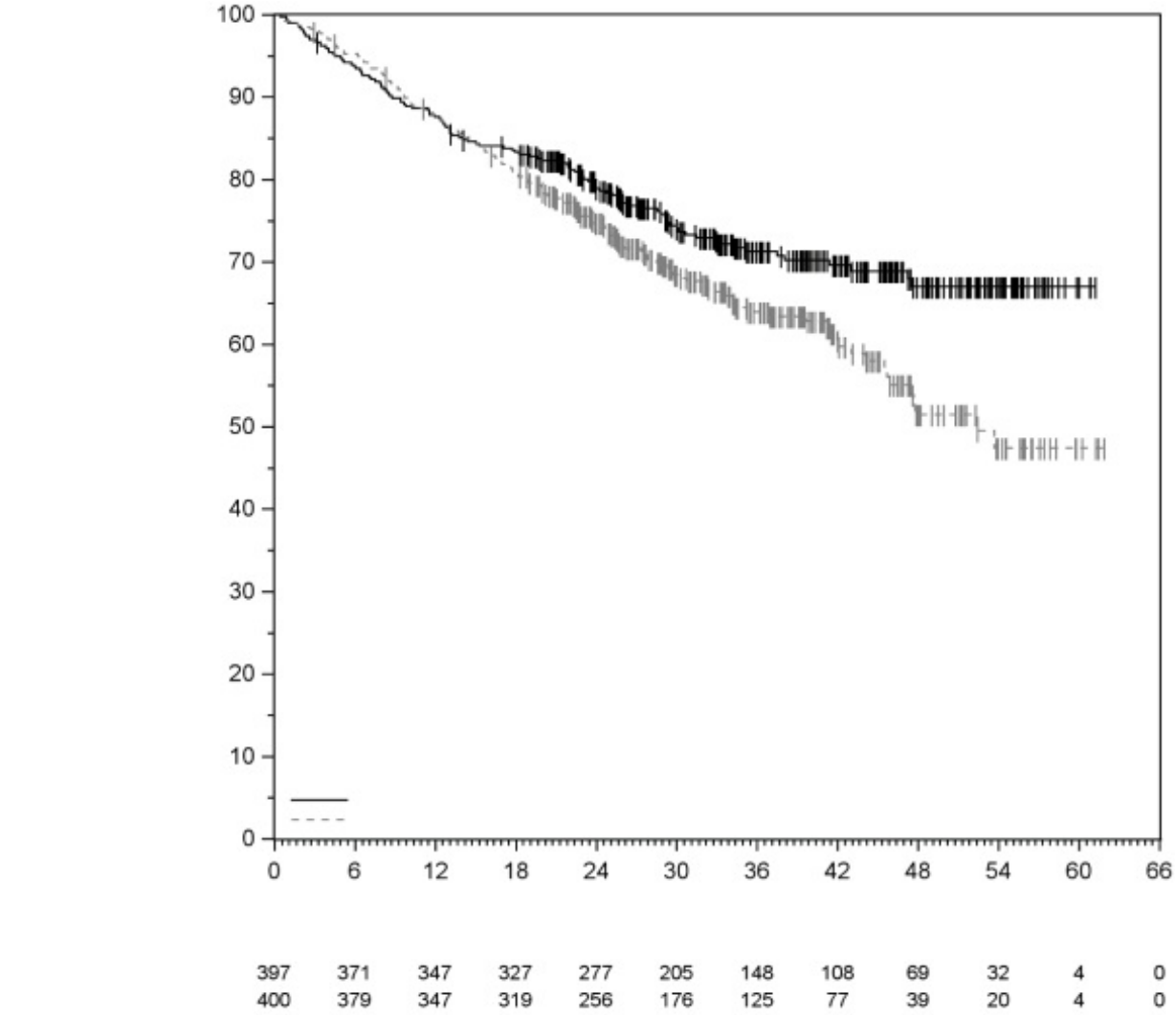
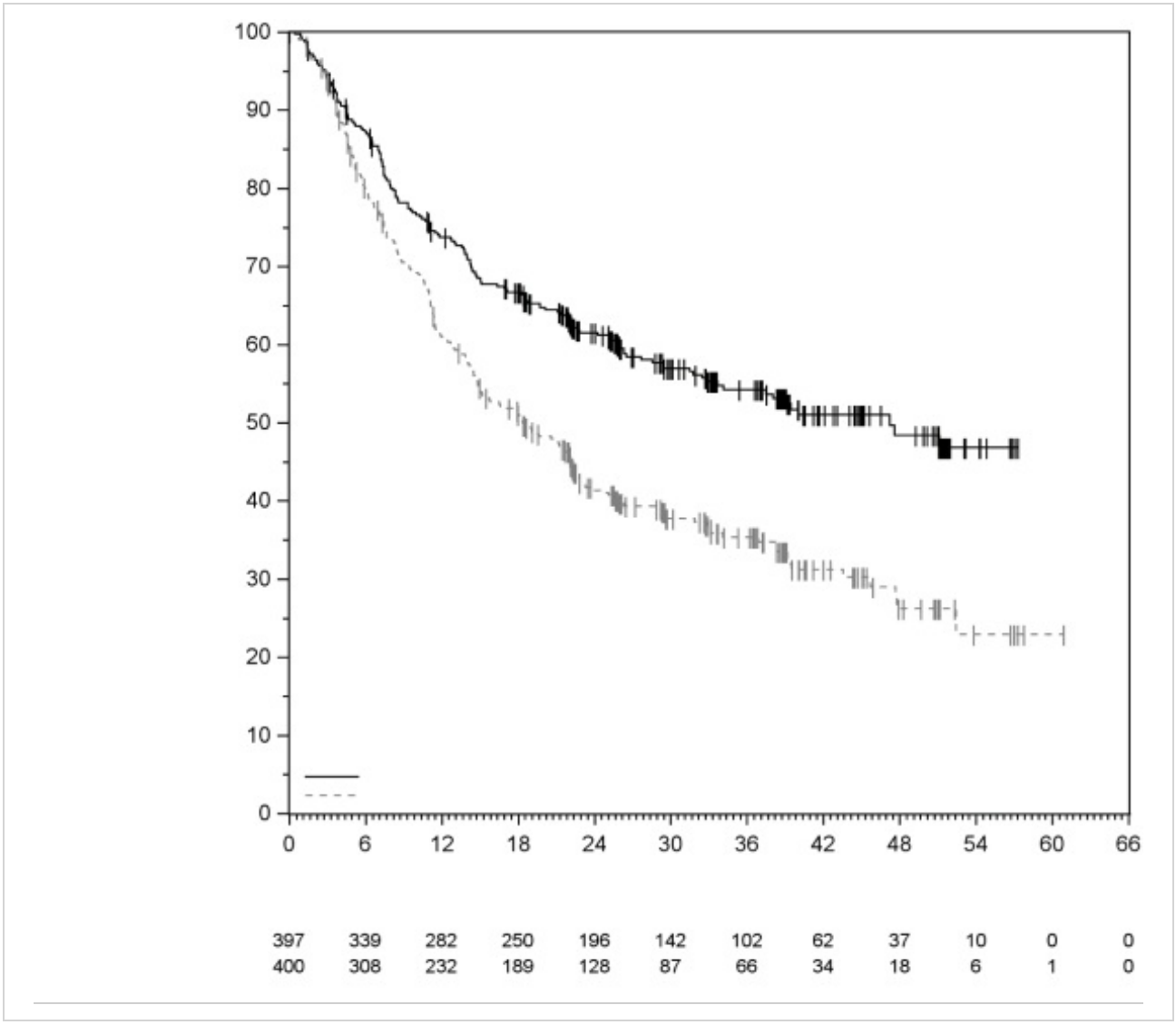


Figure 9 : Courbe de Kaplan Meier pour la survie sans évènement par bras de traitement dans KEYNOTE-671 (population en intention de traiter)



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

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

Les critères de sélection suivants définissent les patients à haut risque de récidive qui sont inclus dans l'indication thérapeutique et reflètent la population de patients atteints d'une maladie de stade IB [T2a ≥ 4 cm], II ou IIIA selon le système de classification de la 7ème édition : Taille de la tumeur ≥ 4 cm ; ou tumeurs de toute taille accompagnées d'un statut N1 ou N2 ; ou tumeurs envahissant les structures thoraciques (envahissant directement la plèvre pariétale, la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène) ; ou tumeurs affectant la bronche souche < 2 cm en aval de la carène mais sans atteinte de la carène ; ou tumeurs associées à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive de l'integralité du poumon ; ou tumeurs avec des nodules séparés dans le même lobe ou dans un lobe ipsilatéral différent du lobe primaire.
L'étude n'a pas inclus les patients ayant un statut N2 avec des tumeurs envahissant également le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène ou avec des nodules tumoraux séparés dans un lobe ipsilatéral différent.

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

Le traitement était poursuivi jusqu'à récidive de la maladie définie par RECIST 1.1 telle que déterminée par l'investigateur, toxicité inacceptable ou

environ 1 an (18 doses). Les patients ont bénéficié d'un examen par imagerie toutes les 12 semaines après la première dose de pembrolizumab pendant la première année, puis tous les 6 mois de la 2ème à la 3ème année et ensuite, annuellement jusqu'à la fin de la 5ème année. Après la 5ème année, l'examen par imagerie était réalisé selon le traitement standard local.

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

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

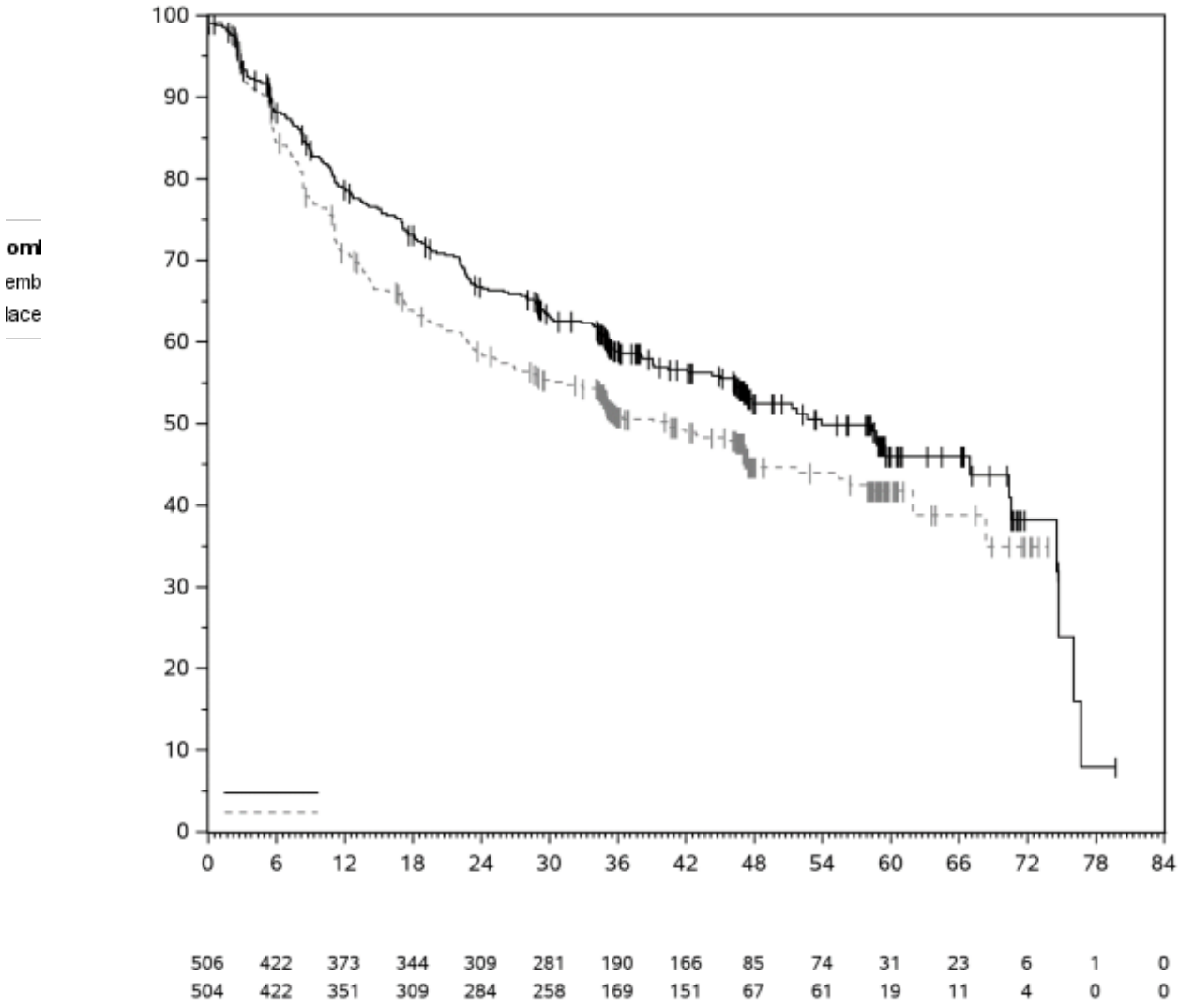
L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la DFS dans la population globale (HR = 0,76 [IC à 95 % : 0,63-0,91 ; p = 0,0014]) lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie avec une durée médiane de suivi de 32,4 mois (intervalle : 0,6 à 68 mois) pour les patients randomisés dans le bras pembrolizumab par rapport aux patients randomisés dans le bras placebo. Le tableau 13 et la figure 10 résument les résultats d'efficacité chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante lors de l'analyse finale de la DFS réalisée après une durée médiane de suivi de 46,7 mois (intervalle : 0,6 à 84,2). Au moment de cette analyse, les résultats d'OS n'étaient pas matures avec seulement 58 % des événements d'OS prédéfinis dans la population globale. Une analyse exploratoire de l'OS a suggéré une tendance en faveur du pembrolizumab par rapport au placebo avec un HR de 0,79 (IC à 95 % : 0,62-1,01) chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante.

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

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

* Sur la base du modèle Cox de régression multivariée

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



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

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

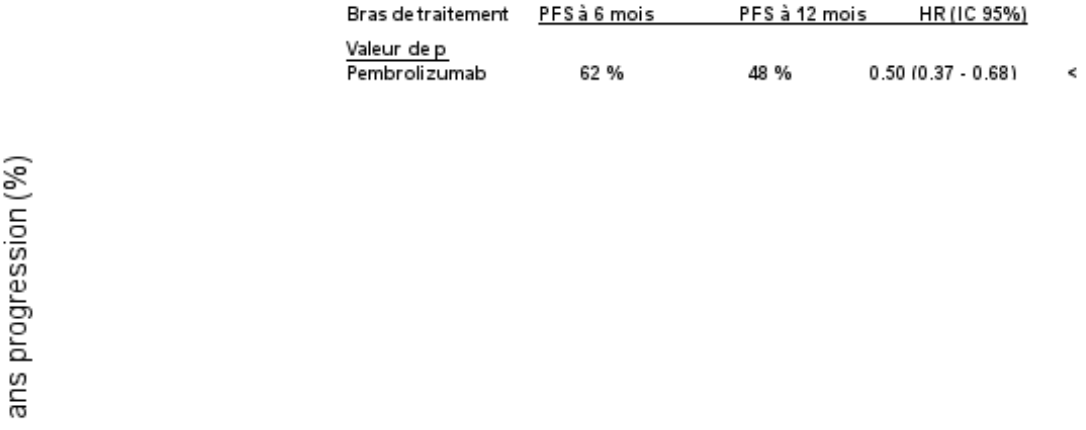
Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la PFS telle qu'évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et l'ORR (tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant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

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

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

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à une chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
† Sur la base du test de log rank stratifié
‡ Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse objective, une réponse complète ou partielle confirmée
§ Sur la base des estimations de Kaplan-Meier ; inclut 43 patients avec des réponses de 6 mois ou plus
¶ Sur la base des estimations de Kaplan-Meier ; inclut 16 patients avec des réponses de 6 mois ou plus
ND = Non disponible

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



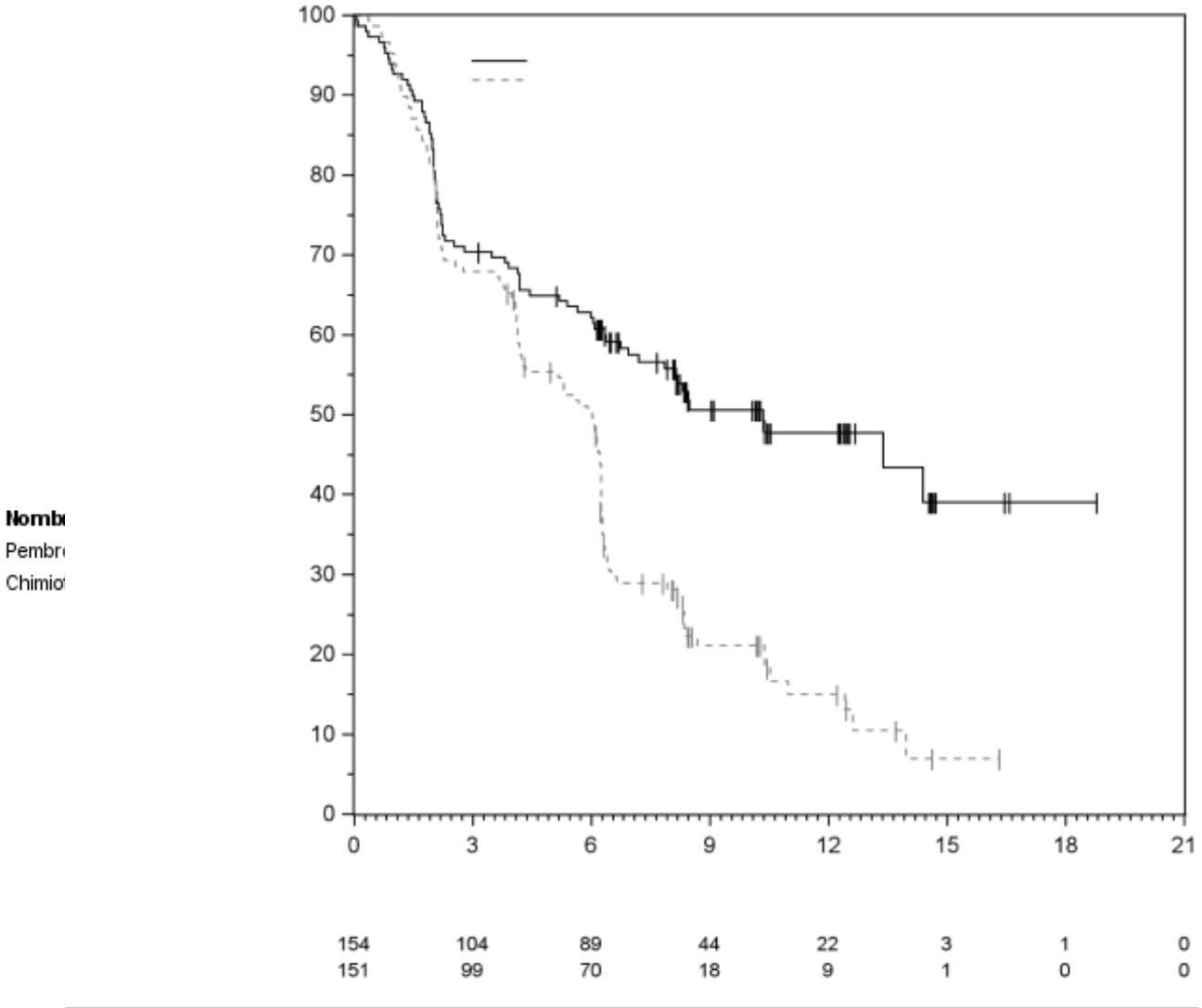
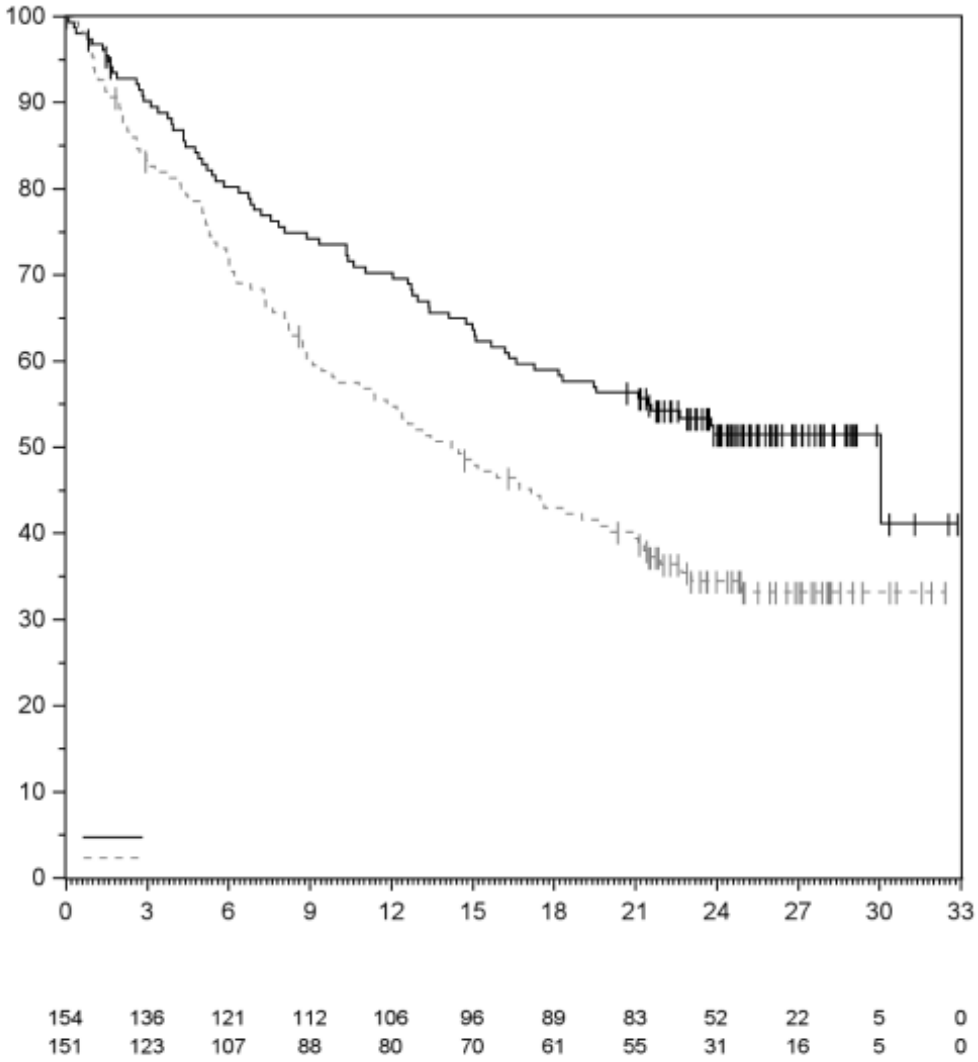


Figure 12 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-024 (population en intention de traiter)

Survie globale (%)

Bras de traitement	OS à 12 mois	OS à 24 mois	HR (IC 95%)



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

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

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

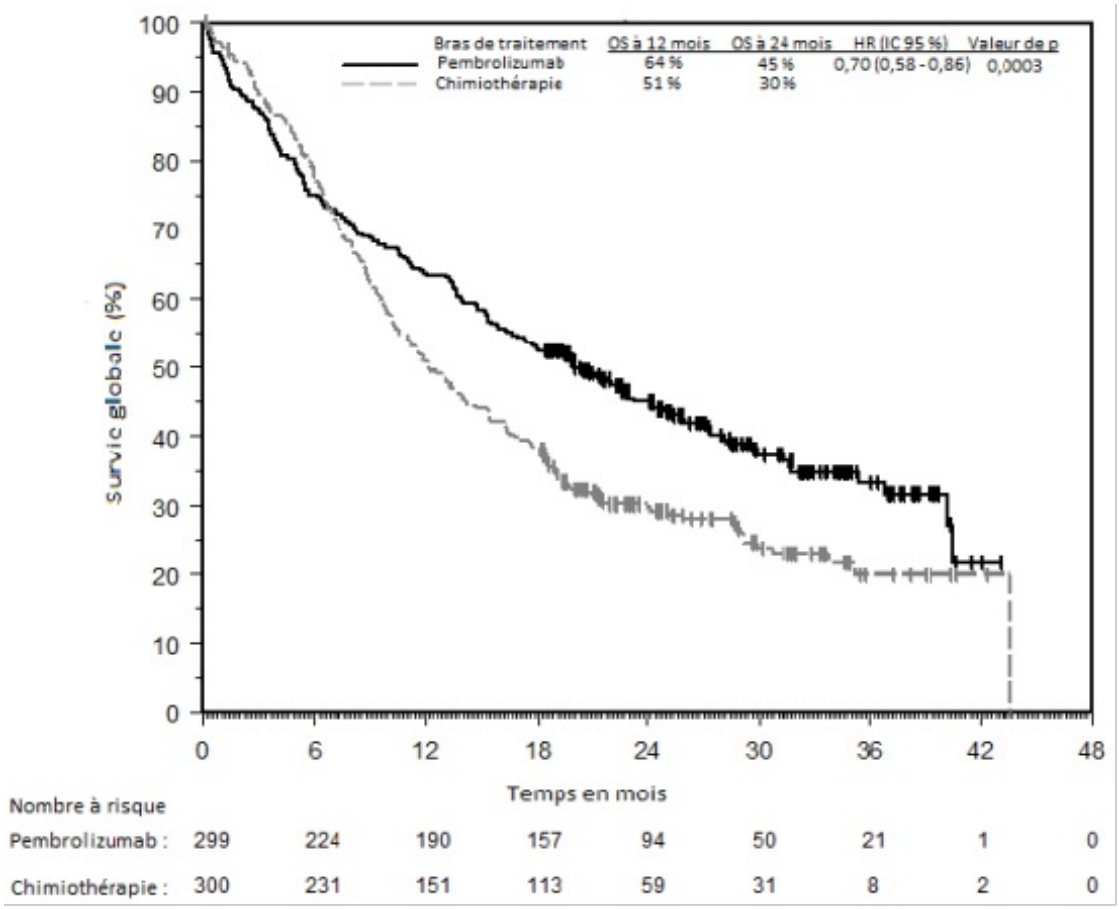
Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'OS. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS et l'ORR (tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1). L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS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

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

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 toutes les 3 semaines n = 299	Chimiothérapie n = 300
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	180 (60 %)	220 (73 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,70 (0,58 – 0,86)	
Valeur de p†	0,0003	
Médiane en mois (IC 95 %)	20,0 (15,9 – 24,2)	12,2 (10,4 – 14,6)
PFS		
Nombre (%) de patients avec événement	238 (80 %)	250 (83 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,84 (0,70 – 1,01)	
Médiane en mois (IC 95 %)	6,5 (5,9 – 8,5)	6,4 (6,2 – 7,2)
Taux de réponse objective		
ORR % (IC 95 %)	39 % (34 – 45)	32 % (27 – 38)
Réponse complète	1 %	0.3 %
Réponse partielle	38 %	32 %
Durée de réponse‡		
Médiane en mois (intervalle)	22,0 (2,1+ – 36,5+)	10,8 (1,8+ – 30,4+)
% avec durée ≥ 18 mois	57 %	34 %

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
† Sur la base du test de log rank stratifié
‡ Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse objective, une réponse complète ou partielle confirmée

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



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

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

- Pembrolizumab 200 mg avec pemetrexed 500 mg/m^2 et, au choix de l'investigateur, cisplatine 75 mg/m^2 ou carboplatine ASC 5 mg/mL/min par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis pembrolizumab 200 mg et pemetrexed 500 mg/m^2 par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 410).
- Placebo avec pemetrexed 500 mg/m^2 et, au choix de l'investigateur, cisplatine 75 mg/m^2 ou carboplatine ASC 5 mg/mL/min par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis placebo et pemetrexed 500 mg/m^2 par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 206).

Le traitement par pembrolizumab était poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST 1.1 telle que déterminée par l'investigateur, toxicité inacceptable ou durée maximale de 24 mois. L'administration de pembrolizumab était autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST et évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante ou au-delà de l'arrêt de pemetrexed si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Chez les patients ayant terminé les 24 mois de traitement ou ayant une réponse complète, le traitement par pembrolizumab pouvait être réinitié en cas de progression de la maladie et administré jusqu'à une année supplémentaire. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à la semaine 6 et à la semaine 12 puis toutes les 9 semaines ensuite. Les patients recevant placebo plus chimiothérapie qui présentaient une progression de leur maladie vérifiée de manière indépendante pouvaient bénéficier de pembrolizumab en monothérapie.

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

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

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

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

* Un total de 113 patients (57 %) ayant interrompu le traitement à l'étude dans le bras placebo plus chimiothérapie ont reçu en cross-over pembrolizumab en monothérapie, ou ont reçu un inhibiteur de point de contrôle en traitement ultérieur
† Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
‡ Sur la base du test de Log rank stratifié
§ Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse objective, une réponse complète ou partielle confirmée
¶ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par statut PD-L1, chimiothérapie à base de sels de platine et statut tabagique
# Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier

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

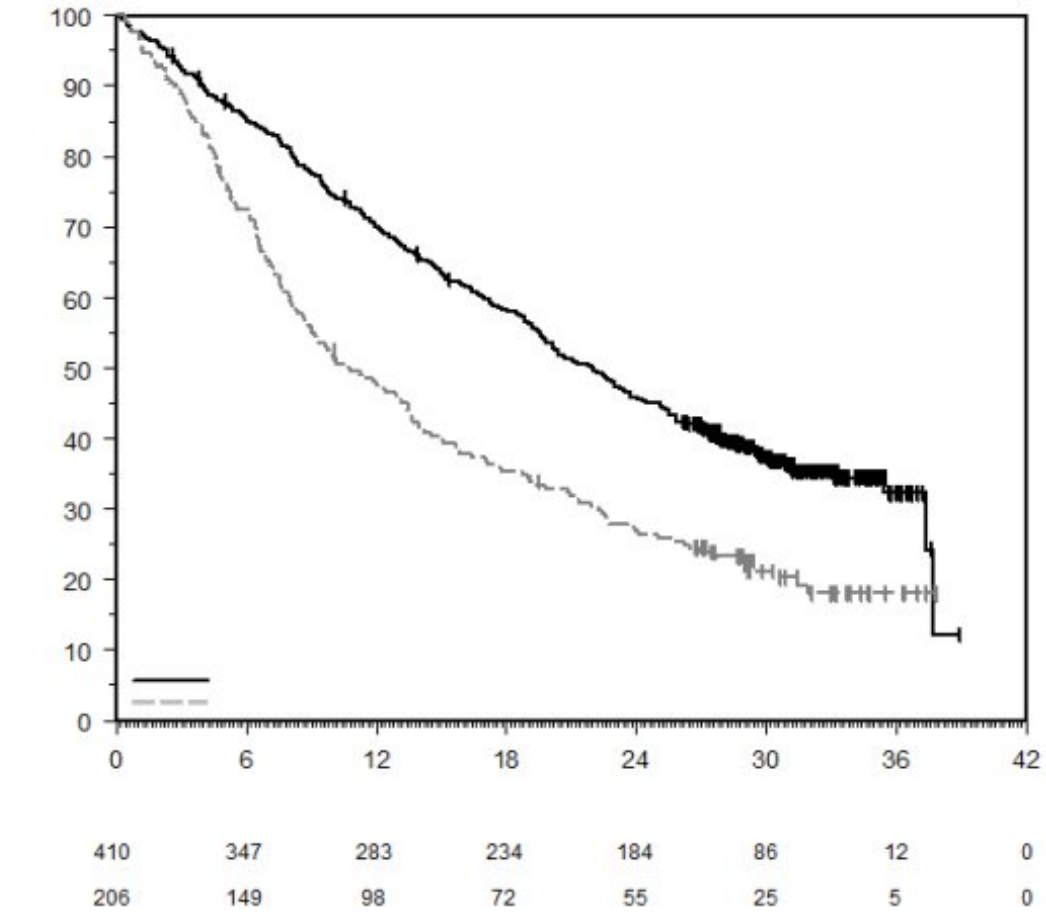
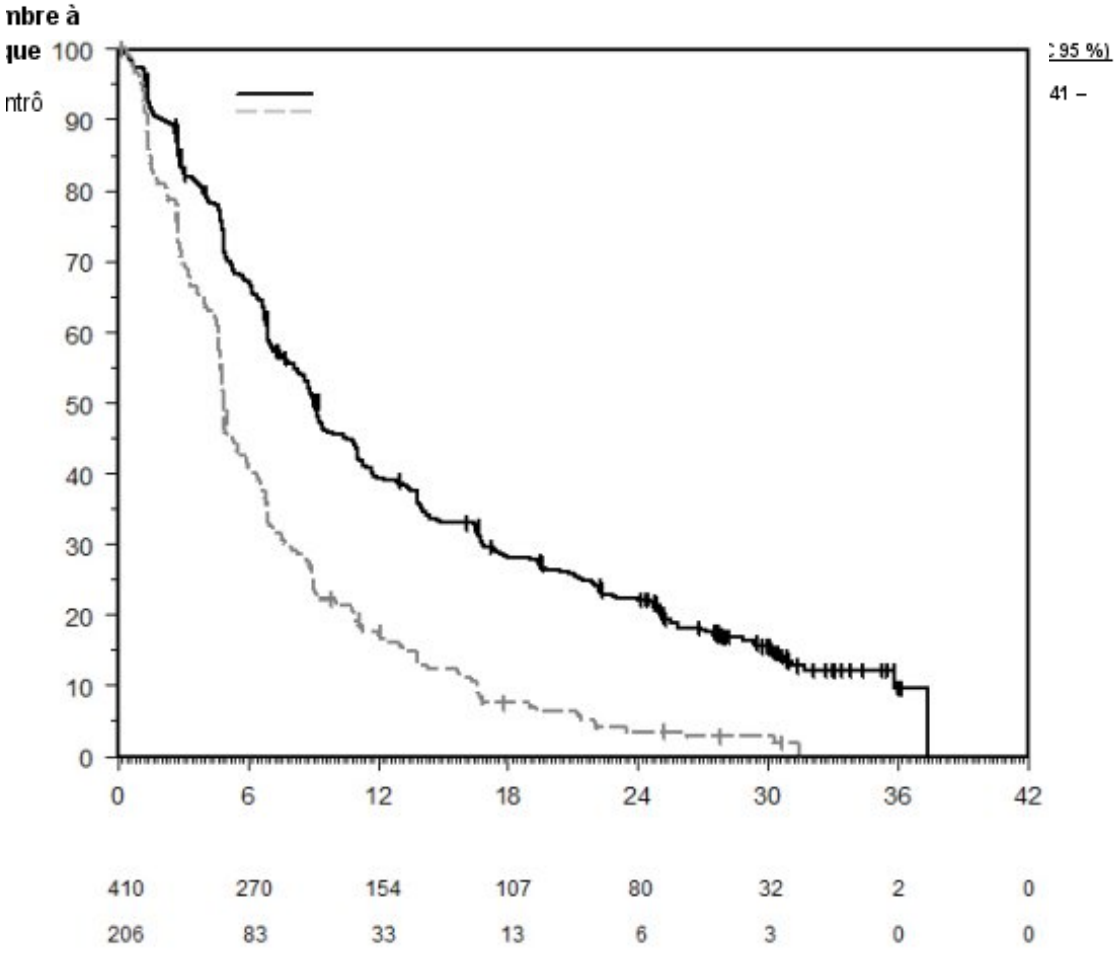


Figure 15 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-189 (population en intention de traiter)



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

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

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

* Basé sur l'analyse finale
† Hazard ratio (pembrolizumab en association comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

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

pembrolizumab en association à la chimiothérapie à base de sels de platine sont limitées dans cette population.

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

- Pembrolizumab 200 mg et carboplatine ASC 6 mg/mL/min le jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles, et paclitaxel 200 mg/m^2 le jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles ou nab-paclitaxel 100 mg/m^2 les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles, puis pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines. Le pembrolizumab était administré avant la chimiothérapie le jour 1.
- Placebo et carboplatine ASC 6 mg/mL/min le jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles, et paclitaxel 200 mg/m^2 le jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles ou nab-paclitaxel 100 mg/m^2 les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours pendant 4 cycles, puis placebo toutes les 3 semaines.

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

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

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

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

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

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

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

* Un total de 138 patients (51 %) ayant interrompu le traitement à l'étude dans le bras placebo plus chimiothérapie ont reçu en cross-over pembrolizumab en monothérapie, ou ont reçu un inhibiteur de point de contrôle en traitement ultérieur
† Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
‡ Sur la base du test de log rank stratifié
§ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen
¶ Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier

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

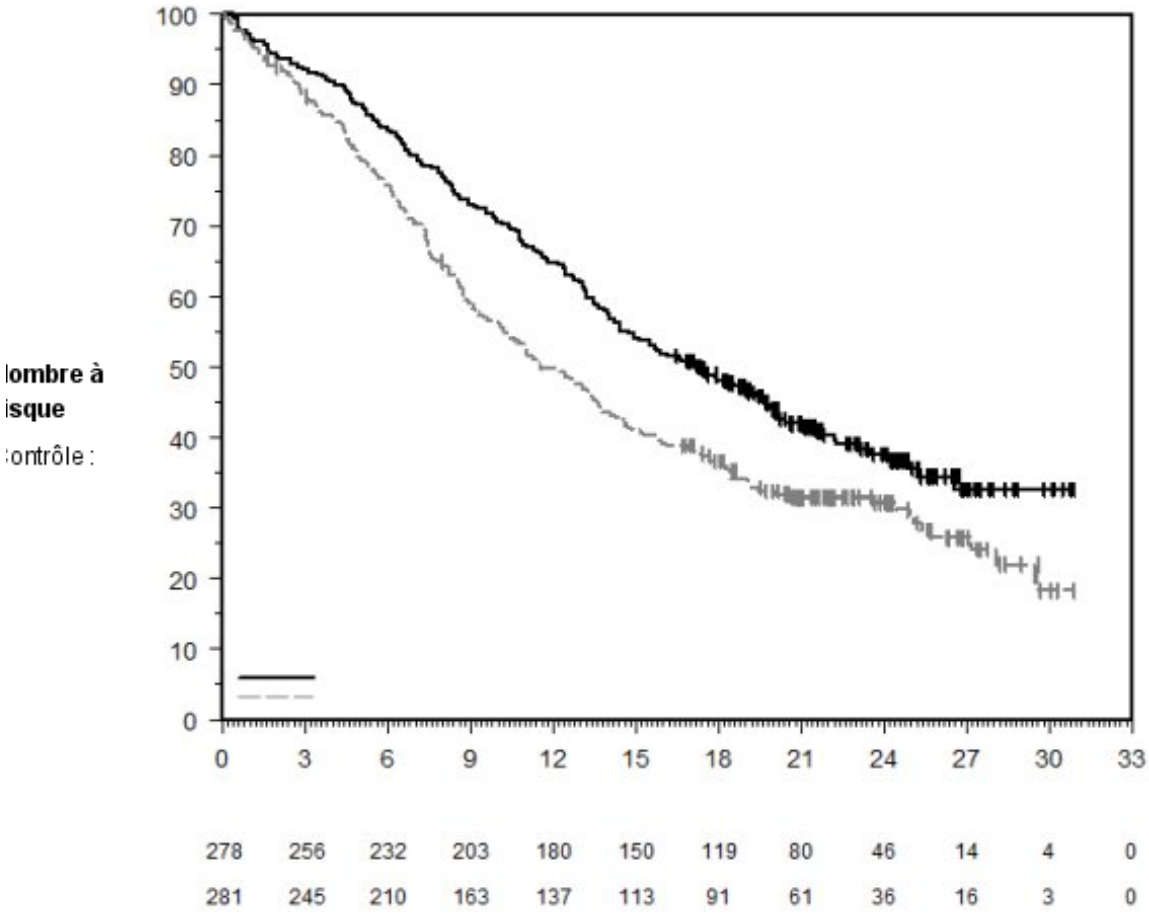
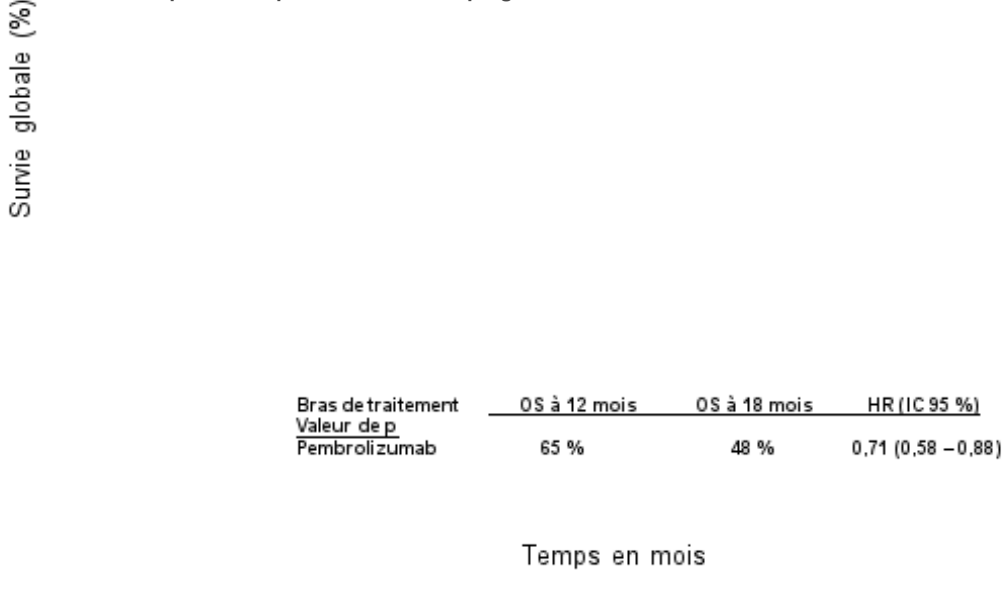
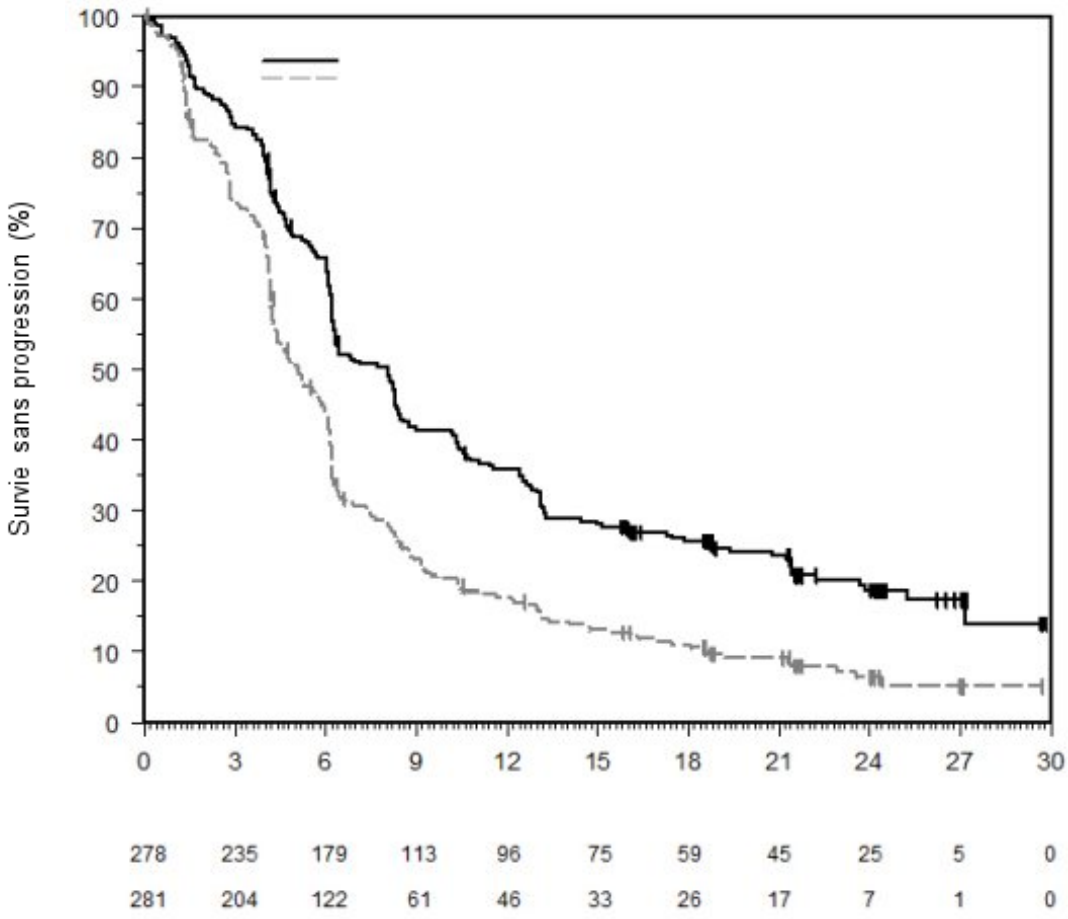


Figure 17 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l'étude KEYNOTE-407



ombre à
sque

embrolizumab
ontrôle :



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

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

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

* Basé sur l'analyse finale
† Hazard ratio (pembrolizumab en association compare à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

Lors de l'analyse finale, un total de 65 patients âgés de ≥ 75 ans atteints d'un CBNPC ont été inclus dans l'étude KEYNOTE-407 (34 dans le groupe pembrolizumab en association et 31 dans le groupe contrôle). Un HR = 0,81 [IC 95 % : 0,43 – 1,55] pour l'OS, un HR = 0,61 [IC 95 % : 0,34 – 1,09]

pour la PFS et des ORR de 62 % et 45 % pour le pembrolizumab en association vs chimiothérapie ont été rapportés dans ce sous-groupe de l'étude. Les données sur l'efficacité de pembrolizumab en association à la chimiothérapie à base de sels de platine sont limitées dans cette population de patients.

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

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

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

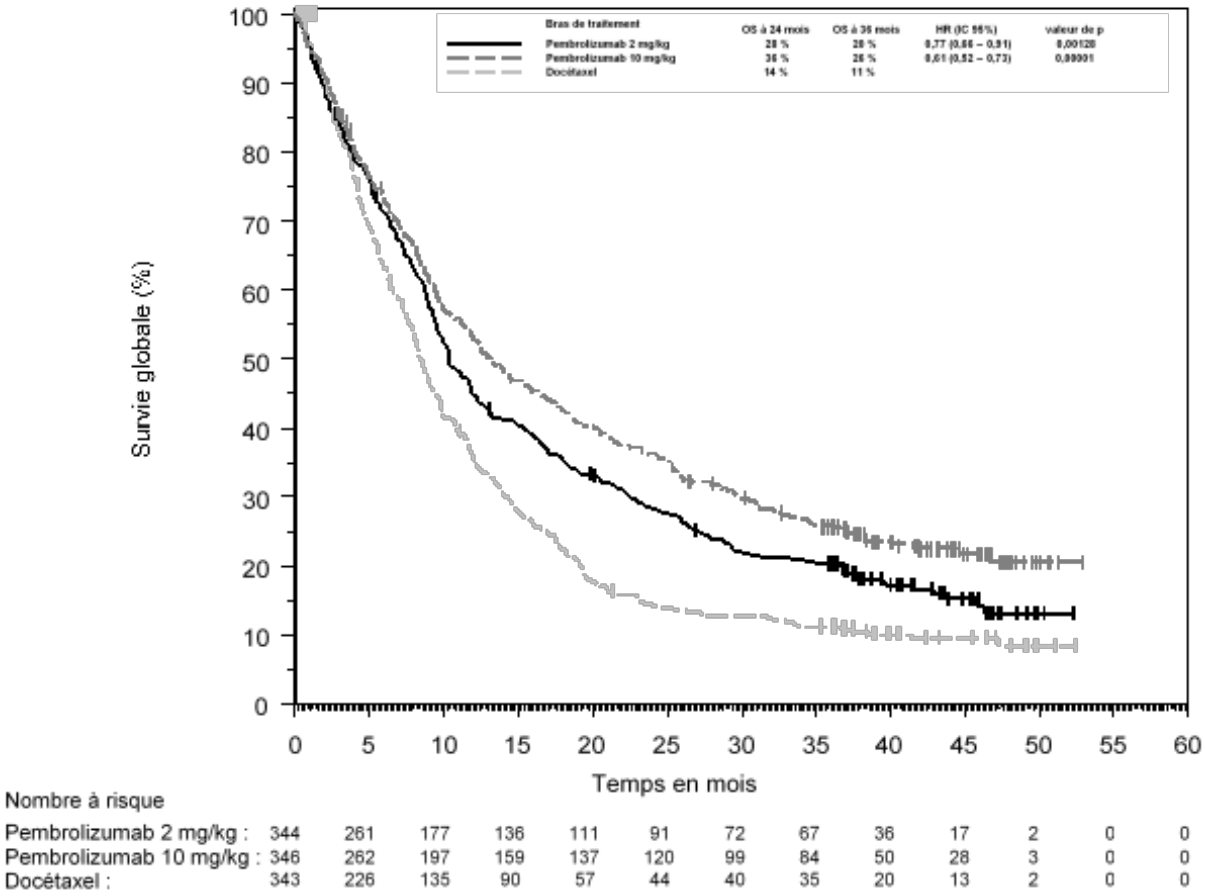
Tableau 20 : Réponse à pembrolizumab à 2 ou 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines chez les patients précédemment traités atteints d'un CBNPC dans l'étude KEYNOTE-010

Critère d'évaluation	**pembrolizumab 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines**	**pembrolizumab 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines**	**docétaxel 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines**
TPS ≥ 1%			
Nombre de patients	344	346	343
OS			
Nombre (%) de patients avec évènement	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,77 (0,66 – 0,91)	0,61 (0,52 - 0,73)	---
Valeur de p†	0,00128	< 0,001	---
Médiane en mois (IC 95 %)	10,4 (9,5 - 11,9)	13,2 (11,2 – 16,7)	8,4 (7,6 – 9,5)
PFS‡			
Nombre (%) de patients avec évènement	305 (89 %)	292 (84%)	314 (92 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,88 (0,75 - 1,04)	0,75 (0,63 - 0,89)	---
Valeur de p†	0,065	< 0,001	---
Médiane en mois (IC 95 %)	3,9 (3,1 - 4,1)	4,0 (2,7 - 4,5)	4,1 (3,8 - 4,5)
Taux de réponse objective‡			
ORR % (IC 95 %)	20 % (16 – 25)	21 % (17 – 26)	9 % (6 - 13)
Réponse complète	2 %	3 %	0 %
Réponse partielle	18 %	18 %	9 %
Durée de réponse ‡,§			
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (2,8 - 46,2+)	37,8 (2,0+ - 49,3+)	7,1 (1,4+ - 16,8)
% en cours¶	42 %	43 %	6 %

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

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à docétaxel) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
† Sur la base du test de log rank stratifié
‡ Evaluation en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1
§ Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse objective, une réponse complète ou partielle confirmée
¶ Réponse en cours inclut tous les répondeurs qui, au moment de l'analyse, étaient vivants, sans progression, n'avaient pas débuté de nouveaux traitements anticancéreux et n'avaient pas été définis comme perdus de vue pour le suivi

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



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

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

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

Mésothéliome pleural malin
KEYNOTE-483 : Etude contrôlée du traitement en association chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin (MPM) avancé non résécable ou métastatique, non traité
L'efficacité du pembrolizumab en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine a été étudiée dans KEYNOTE-483, une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée par traitement actif. Les principaux critères d'éligibilité étaient un MPM avancé non résécable ou métastatique sans traitement systémique antérieur pour une maladie avancée/métastatique. Les patients ont été inclus quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 3 ans précédant le traitement ou dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles. La randomisation a été stratifiée par sous-type histologique (épithélioïde vs. non épithélioïde). Les patients ont été randomisés (1:1) dans l'un des bras de traitement suivants ; tous les médicaments à l'étude ont été administrés en perfusion intraveineuse :

- Pembrolizumab 200 mg avec pemetrexed 500 mg/m^2 et cisplatine 75 mg/m^2 ou carboplatine ASC 5-6 mg/mL/min le Jour 1 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à 6 cycles, suivi de pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines (n = 222). Pembrolizumab a été administré avant la chimiothérapie le Jour 1.
- Pemetrexed 500 mg/m^2 et cisplatine 75 mg/m^2 ou carboplatine ASC 5-6 mg/mL/min le Jour 1 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à 6 cycles (n = 218).

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

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

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

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

Critère d'évaluation	**Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie pemetrexed + sel de platine (n = 46)**	**Chimiothérapie pemetrexed + sel de platine (n = 49)**
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	37 (80 %)	44 (90 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,57 (0,36 – 0,89)	
Médiane en mois† (IC 95 %)	12,3 (8,7 – 21,2)	8,2 (5,8 – 9,8)
PFS		
Nombre (%) de patients avec événement	36 (78 %)	38 (78 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,47 (0,29 – 0,77)	
Médiane en mois† (IC 95 %)	7,1 (4,5 – 9,8)	4,5 (4,0 – 6,4)
Taux de réponse objective		
ORR % (IC 95%)‡	41 % (27 – 57)	6 % (1 – 17)
Durée de réponse†		
Médiane en mois (intervalle)	11,1 (1,3+ – 38,9+)	4,0 (2,4+ – 5,2)

* Basé sur le modèle de régression de Cox avec la méthode d'Efron pour gérer les ex-aequo avec traitement comme covariable
† A partir de la méthode du produit limite (Kaplan-Meier) pour les données censurées
‡ Basé sur la méthode exacte pour les données binomiales

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

ml
mb
ntr

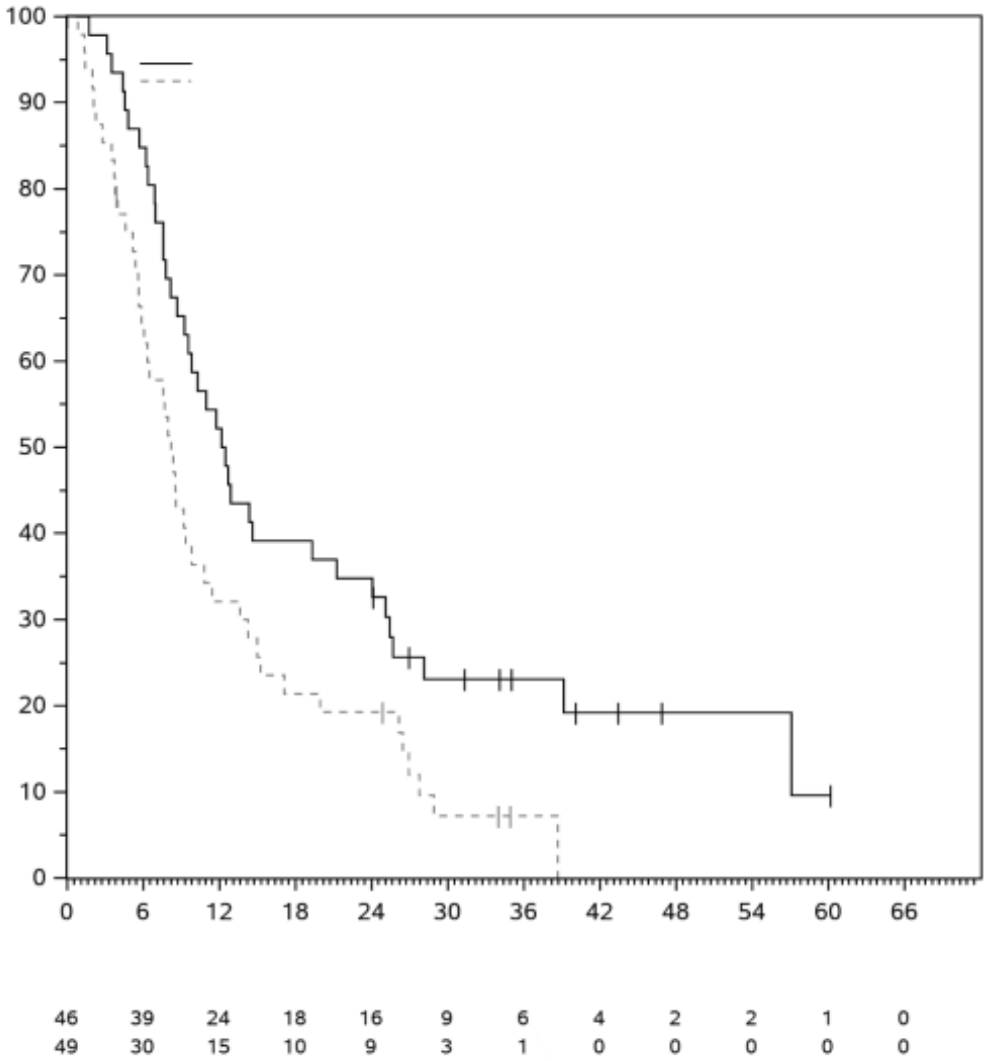
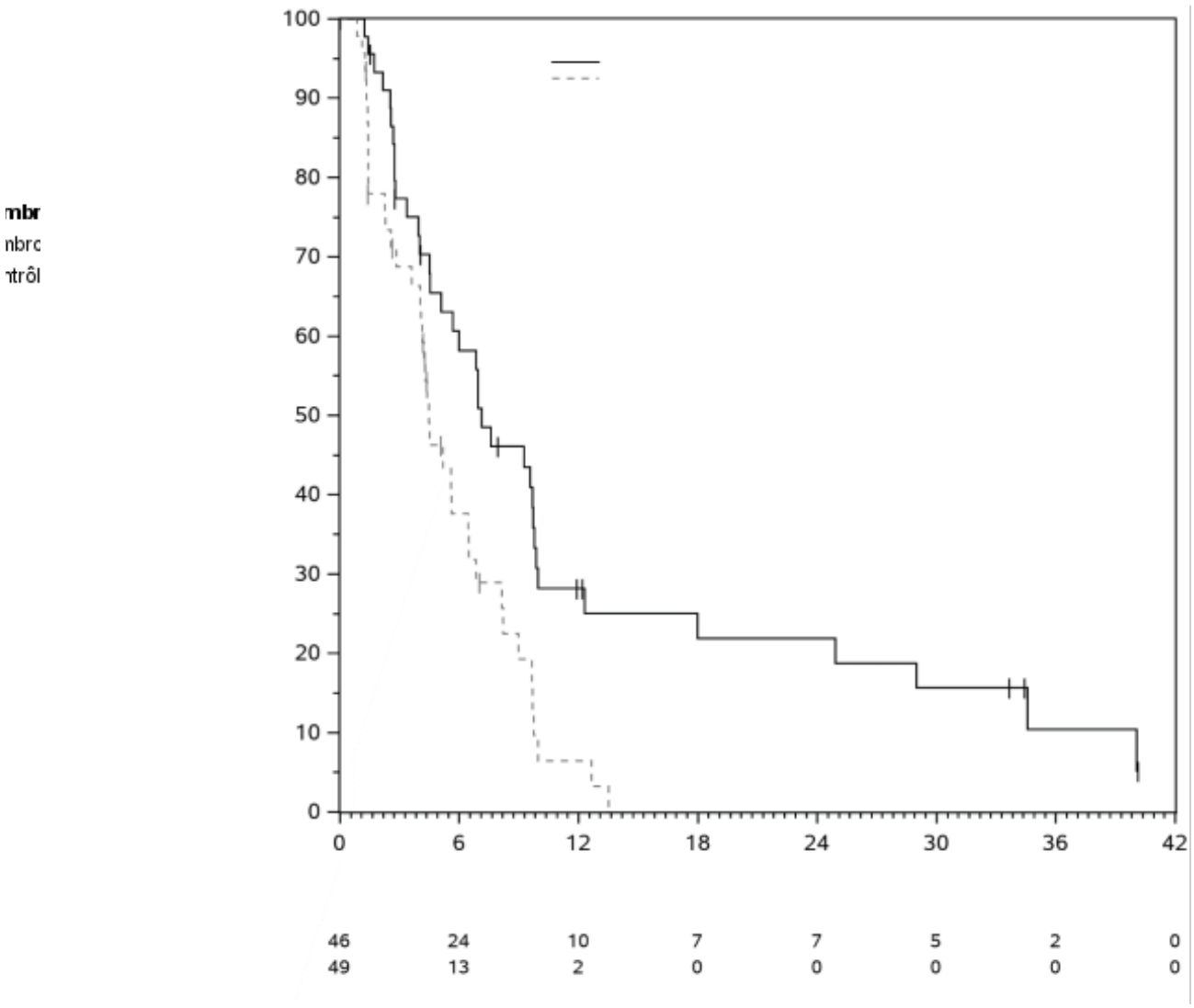


Figure 20 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression chez les patients présentant un MPM non épithélioïde dans KEYNOTE-483



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

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

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

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

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

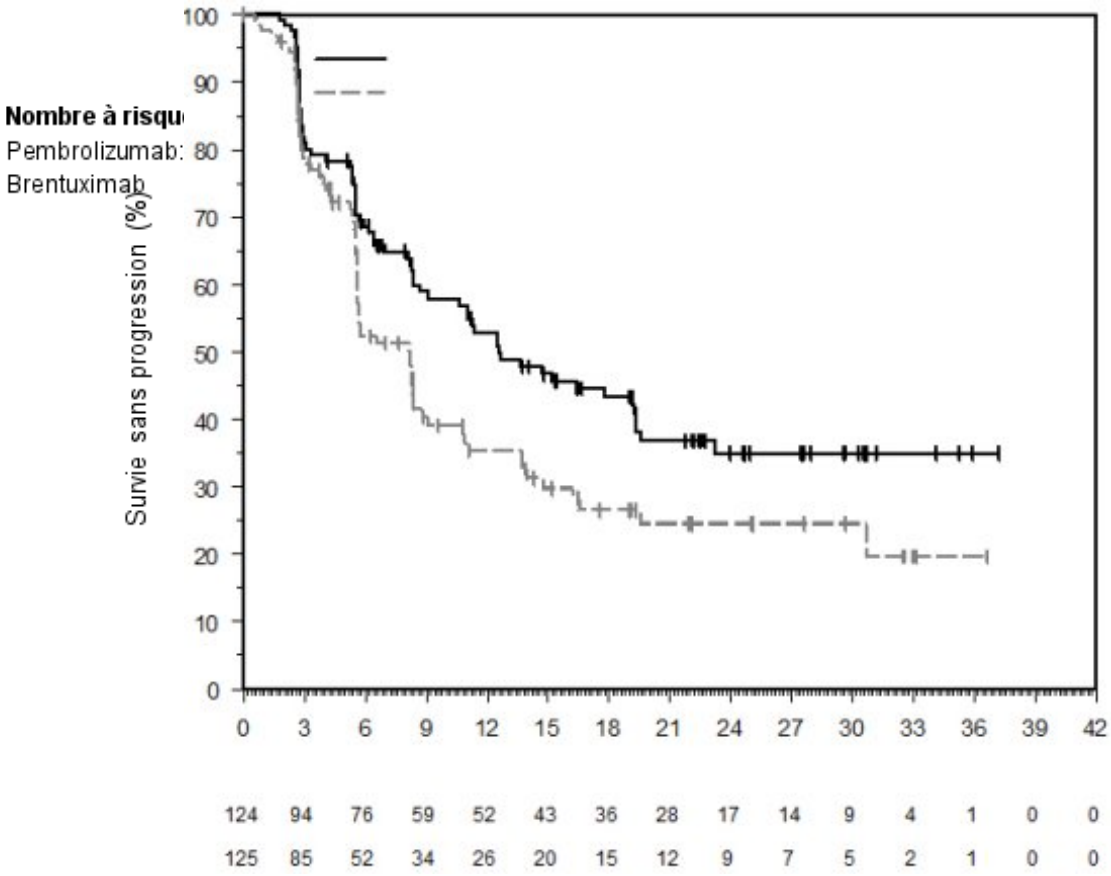
population étaient cohérents avec la population en intention de traiter. La Figure 21 représente la courbe de Kaplan-Meier pour la PFS pour cette sous-population.

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

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

* Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
‡ Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse objective, une réponse complète ou partielle
¶ Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier

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



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

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

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

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

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

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

* Suivi médian de 62,9 mois
† Suivi médian de 52,8 mois
‡ Evalués en aveugle par une revue centralisée indépendante en utilisant les critères de l'IWG de 2007 par scanner PET/CT
§ Sur la base des patients (n = 150) avec une réponse confirmée par une revue indépendante
¶ Sur la base des patients (n = 18) avec une réponse confirmée par une revue indépendante
# Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier ; inclut 62 patients avec des réponses de 12 mois ou plus
Þ Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier ; inclut 7 patients avec des réponses de 12 mois ou plus
ß Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier ; inclut 37 patients avec des réponses de 24 mois ou plus
à Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier ; inclut 4 patients avec des réponses de 60 mois ou plus

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

Carcinome urothélial
KEYNOTE-905 : Etude contrôlée de l'association à l'enfortumab vedotin dans le traitement néoadjuvant et adjuvant des patients atteints d'une TVIM et inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine
L'efficacité du pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin en traitement néoadjuvant puis poursuivi après cystectomie radicale en traitement adjuvant a été étudiée dans KEYNOTE-905, une étude en ouvert, randomisée, multicentrique, contrôlée par traitement actif chez des patients atteints d'une TVIM. Les principaux critères d'éligibilité étaient une TVIM de stades cT2-T4aN0M0 ou cT1-T4aN1M0 non précédemment traitée chez des patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine ou l'ayant refusée et éligibles à une cystectomie radicale (CR) avec curage ganglionnaire lymphatique pelvien (CGLP), indépendamment du statut PD-L1. Les patients atteints d'une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédant le traitement ou dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles. Les patients étaient randomisés 1:1:1 pour recevoir pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin en traitement néoadjuvant et adjuvant, pembrolizumab en monothérapie en traitement néoadjuvant et adjuvant ou une CR avec CGLP seule. La randomisation était stratifiée selon le stade de la tumeur (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), l'éligibilité au cisplatine (inéligible au cisplatine vs. éligible au cisplatine mais l'ayant refusé) et la région géographique (Etats-Unis vs. Union Européenne vs. Reste du monde). Les caractéristiques de la population de l'étude et l'évaluation de l'efficacité étaient basées sur les bras de traitement suivants ; tous les médicaments de l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse.

- Pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin (n = 170) : en néoadjuvant pembrolizumab 200 mg pendant 30 minutes le Jour 1 et enfortumab vedotin 1,25 mg/kg les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours, pendant 3 cycles. A la suite de la CR avec CGLP, pembrolizumab 200 mg en adjuvant pendant 30 minutes le Jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant 14 cycles et enfortumab vedotin 1,25 mg/kg en adjuvant les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours pendant 6 cycles.

- CR avec CGLP seule (n = 174).

Le traitement était poursuivi jusqu'à la fin des traitements de l'étude, progression de la maladie empêchant une CR avec CGLP, non réalisation ou refus d'une CR avec CGLP, récidive de la maladie en phase adjuvante ou toxicité inacceptable. L'évaluation du stade de la tumeur était réalisée à l'inclusion, dans les 5 semaines précédant la CR avec CGLP et 6 semaines après la cystectomie radicale. A la suite de la CR avec CGLP, l'évaluation du stade de la tumeur était réalisée toutes les 12 semaines pendant 2 ans puis toutes les 24 semaines.

Les caractéristiques de la population de l'étude étaient : âge médian de 73 ans ; 78 % d'hommes et 78 % de type caucasien ; 47 % avaient un CPS ≥ 10 et 51 % avaient un CPS < 10 ; 86 % avaient un statut de performance ECOG de 0-1 et 14 % avaient un statut de performance ECOG de 2 ; 18 % étaient T2N0, 77 % T3/T4aN0 et 5 % T1-T4aN1. Quarante-et-un pourcent des patients avaient une clairance de la créatinine à l'inclusion ≥ 60 mL/min, 59 % avaient < 60 mL/min mais ≥ 30 mL/min et 0,3 % avaient < 30 mL/min respectivement. Quatre-vingt-onze pourcent des patients avaient une histologie de carcinome urothélial ; 4 % avaient un carcinome urothélial avec différenciation épidermoïde, 3 % avaient un carcinome urothélial avec différenciation glandulaire et 2 % avaient un carcinome urothélial avec une autre histologie.

Un total de 149 patients (88 %) dans le bras pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin et 156 patients (90 %) dans le bras CR avec CGLP seule ont subi une cystectomie radicale.

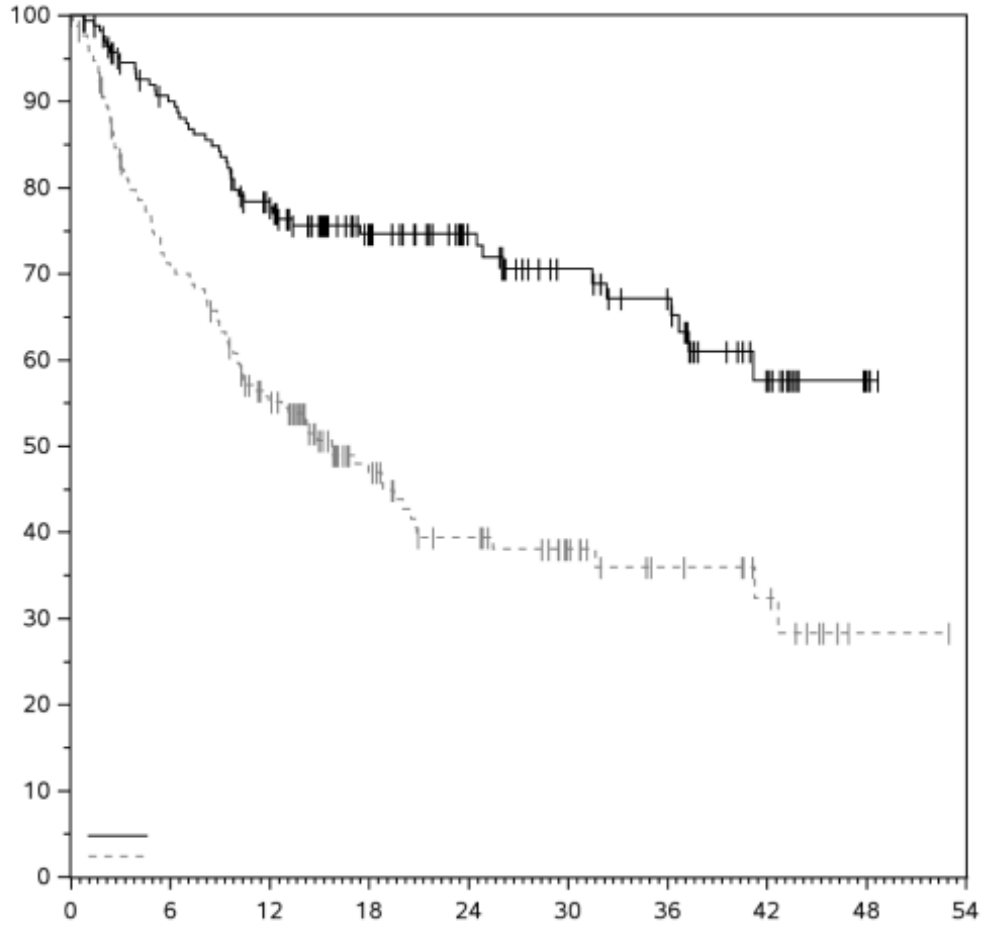
Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'EFS évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante (BICR). Les critères additionnels d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de pCR évalué par BICR et l'OS. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'EFS, l'OS et la pCR chez les patients traités en néoadjuvant et adjuvant par pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin comparativement à la CR avec CGLP seule. La durée médiane de suivi des patients randomisés dans le bras de traitement pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin était de 20,4 mois (intervalle : 1,4 à 52,6 mois). Le Tableau 24 résume les principaux résultats d'efficacité. Les Figures 22 et 23 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour l'EFS et l'OS.

Tableau 24 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-905

Critère d'évaluation	**Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines en association à l'enfortumab vedotin n = 170**	**CR avec CGLP seule n = 174**
EFS		
Nombre de patients avec événement (%)	48 (28 %)	95 (55 %)
Médiane en mois* (IC 95 %)	NA (37,3 - NA)	15,7 (10,3 - 20,5)
Hazard ratio† (IC 95 %)	0,40 (0,28 - 0,57)	
Valeur de p‡	< 0,0001	
OS		
Nombre de patients avec événement (%)	38 (22 %)	68 (39 %)
Médiane en mois* (IC 95 %)	NA (NA - NA)	41,7 (31,8 - NA)
Hazard ratio† (IC 95 %)	0,50 (0,33 - 0,74)	
Valeur de p‡	0,0002	
pCR		
Nombre de patients avec pCR	97	15
Taux de pCR (%), (IC 95 %)	57,1 (49,3 - 64,6)	8,6 (4,9 - 13,8)
Estimation (%) de la différence de traitement (IC 95 %)§	48,3 (39,5 - 56,5)	
Valeur de p	< 0,0001	

* Sur la base des estimations de Kaplan-Meier
† Sur la base du modèle de régression de Cox stratifié avec la méthode d'Efron pour gérer les ex-aequo avec traitement comme covariable
‡ Sur la base du test de log rank stratifié
§ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminem stratifiée
NA = non atteint

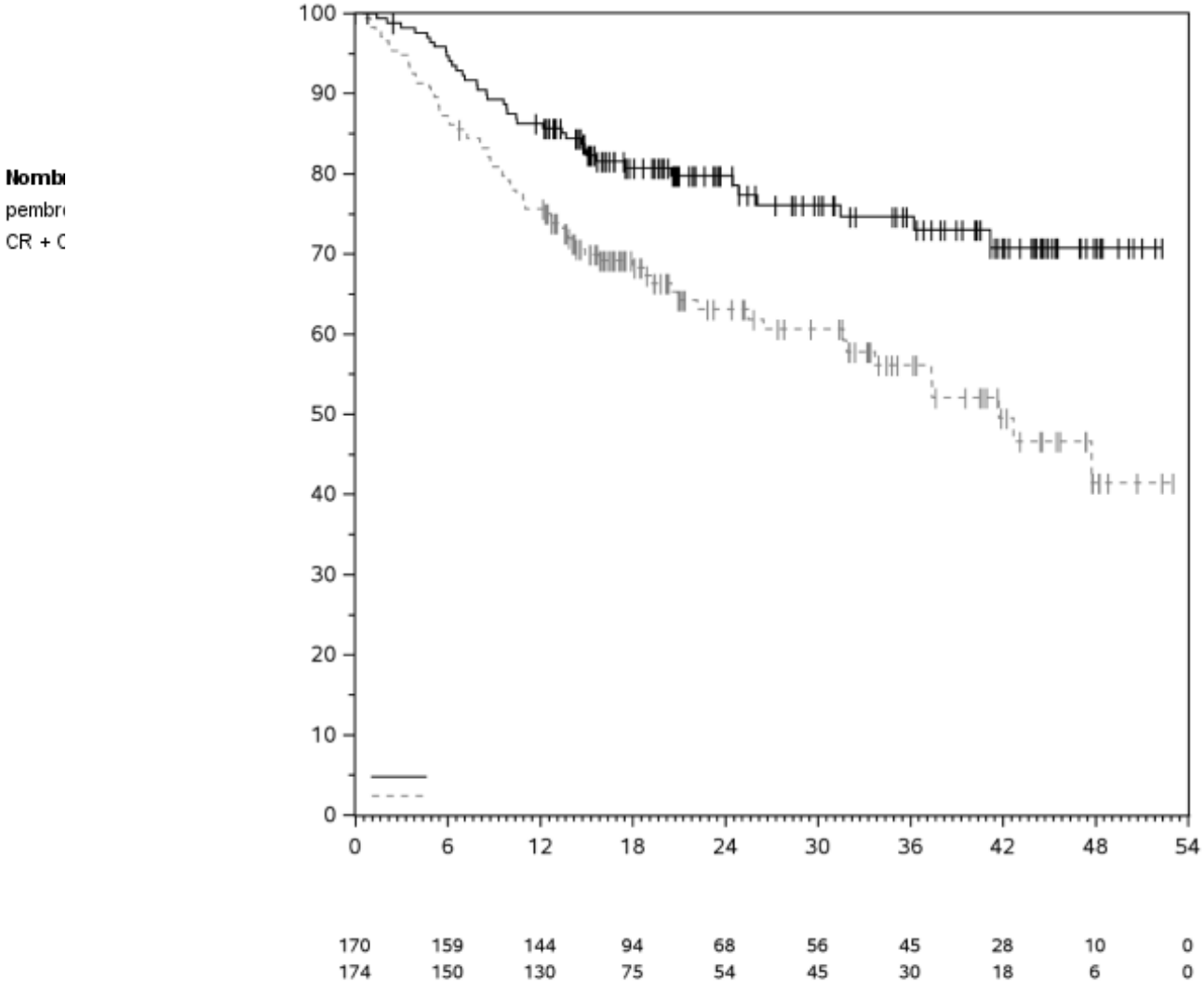
Figure 22 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans évènement par bras de traitement dans KEYNOTE-905



Nombr									
pembr	170	140	116	73	56	42	35	16	3	0
CR + C	174	116	84	48	33	22	14	9	1	0

Figure 23 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-905

Survie globale (%)



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

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

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

- Pembrolizumab 200 mg pendant 30 minutes le Jour 1 et enfortumab vedotin 1,25 mg/kg les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours.
- Gemcitabine 1 000 mg/m^2 les Jours 1 et 8 et, au choix de l'investigateur, cisplatine 70 mg/m^2 ou carboplatine (ASC 4,5 ou 5 mg/mL/min selon les recommandations locales) le Jour 1 de chaque cycle de 21 jours.

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

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

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

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS, de la PFS et de l'ORR chez les patients randomisés dans le groupe

pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin par rapport aux patients randomisés dans le groupe gemcitabine et chimiothérapie à base de sels de platine.

La durée médiane de suivi pour 442 patients traités par pembrolizumab et enfortumab vedotin était de 17,3 mois (intervalle : 0,3 à 37,2 mois). Les principaux résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 25 et les Figures 24 et 25.

Tableau 25 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-A39

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

* Sur la base du modèle de régression de Cox proportional hazard stratifié
† Valeur de p bilatérale sur la base du test de log-rank stratifié
‡ Inclut uniquement les patients présentant une maladie mesurable à l'initiation
§ Sur la base des patients avec une meilleure réponse objective comme une réponse complète ou partielle confirmée
¶ Valeur de p bilatérale sur la base du test de Cochran-Mantal-Haenszel stratifié par expression de PD-L1, éligibilité au cisplatine et métastases hépatiques
NA = non atteint

Figure 24 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans KEYNOTE-A39

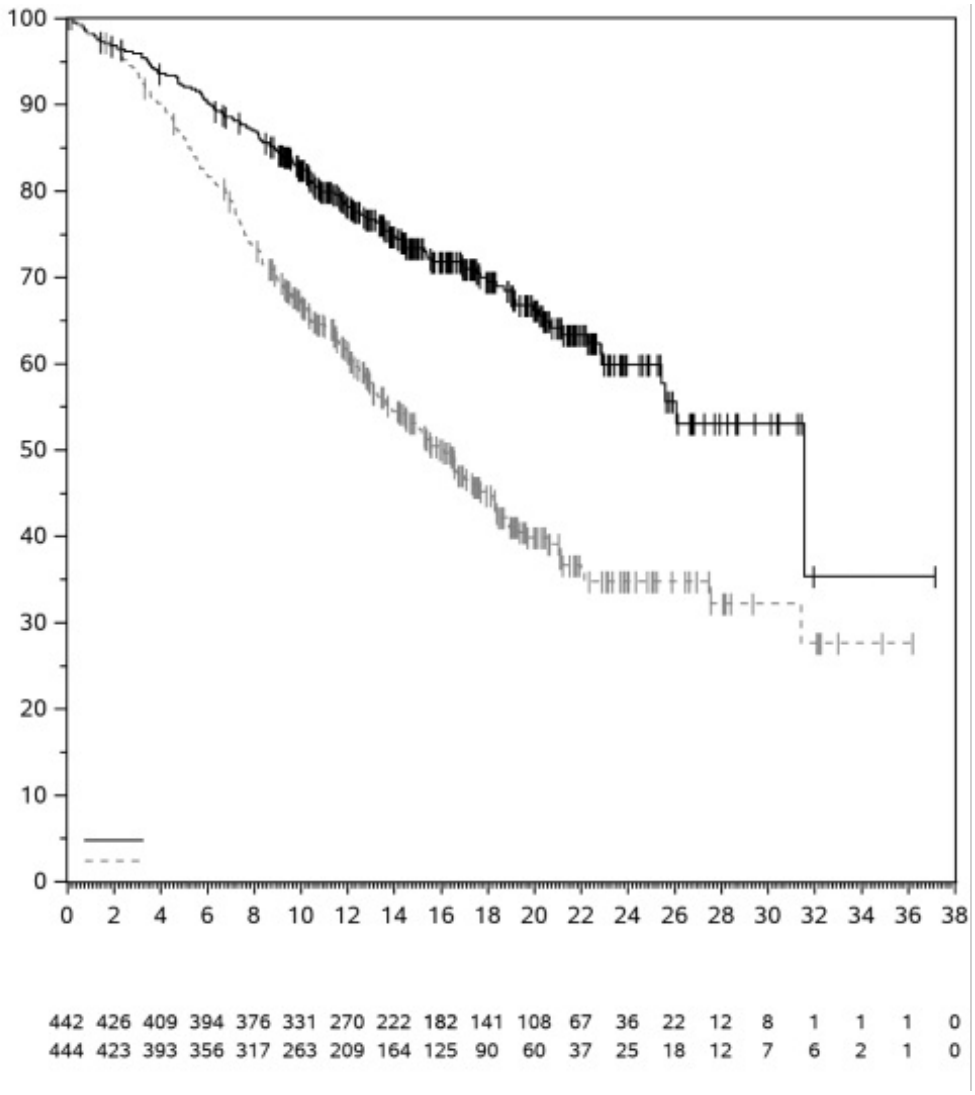
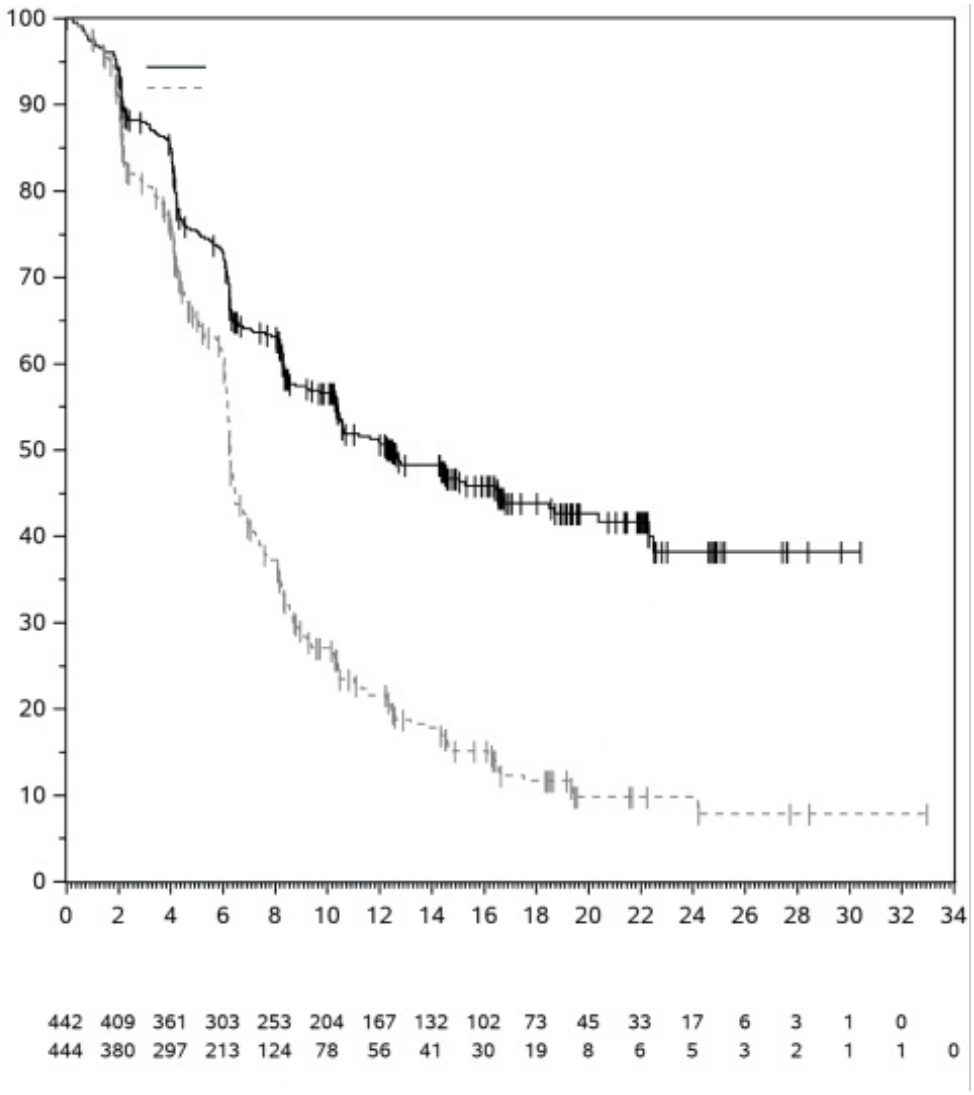


Figure 25 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans KEYNOTE-A39



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

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

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

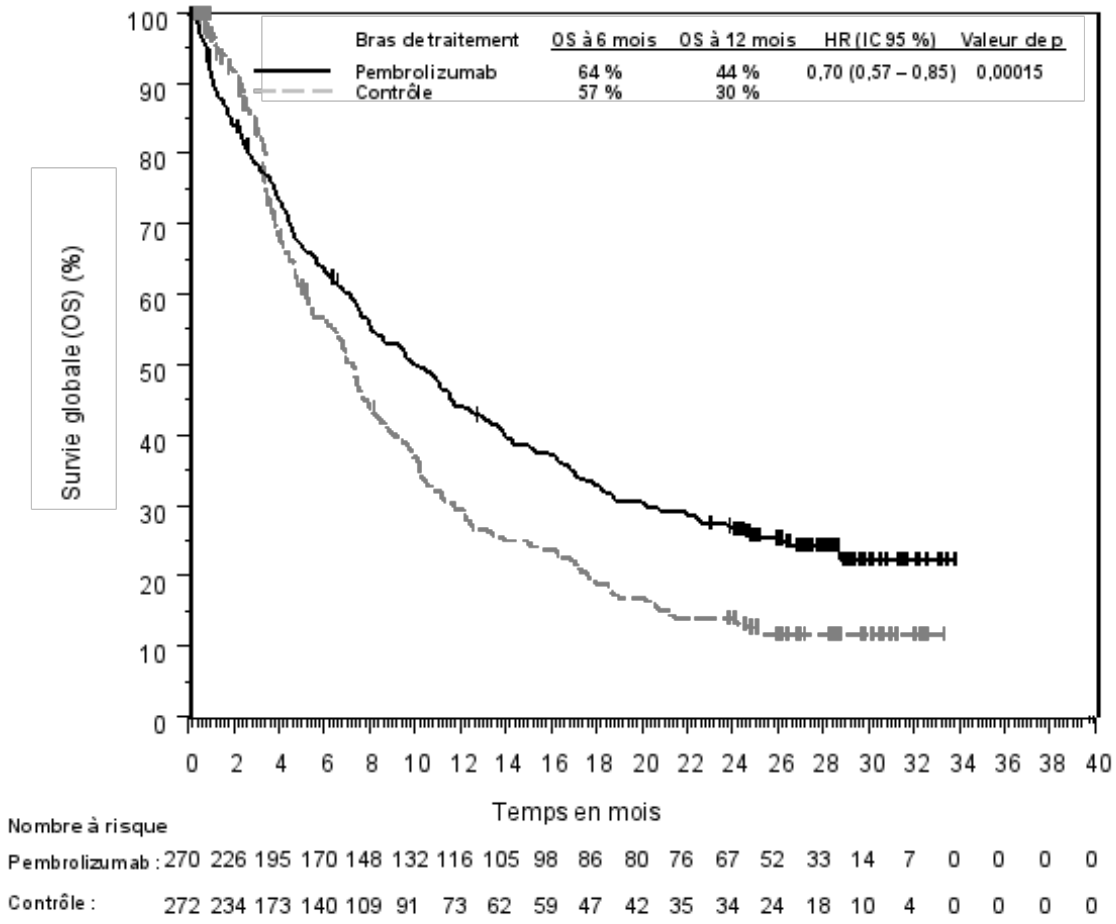
Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS, évaluées en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST v1.1. Les critères secondaires d'évaluation étaient l'ORR (tel qu'évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST v1.1) et la durée de réponse. Le Tableau 26 résume les critères clés d'efficacité pour la population en intention de traiter lors de l'analyse finale. La courbe de Kaplan-Meier pour l'OS, basée sur l'analyse finale, est représentée en Figure 26. L'étude a montré des améliorations statistiquement significatives de l'OS et de l'ORR chez les patients randomisés du groupe pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le pembrolizumab et la chimiothérapie en ce qui concerne la PFS.

Tableau 26 : Réponse à pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines chez les patients atteints d'un carcinome urothélial précédemment traités par chimiothérapie dans l'étude KEYNOTE-045

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

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
† Sur la base du test de log rank stratifié
‡ Evaluation en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1
§ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen
¶ Sur la base des patients avec, pour meilleure réponse objective, une réponse complète ou partielle confirmée
# Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

Figure 26 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-045 (population en intention de traiter)



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

Tableau 27 : OS selon l'expression de PD-L1

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

* Sur la base de l'analyse finale
† Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

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

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

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

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ORR tel qu'évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST v1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la durée de réponse, la PFS et l'OS. Le Tableau 28 résume les critères clés d'efficacité pour la population de l'étude lors de l'analyse finale sur la base d'un suivi médian de 11,4 mois (0,1 – 41,2 mois) pour tous les patients.

Tableau 28 : Réponse à pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines chez les patients atteints d'un carcinome urothélial, inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine dans l'étude KEYNOTE-052

Critère d'évaluation	**n = 370**
Taux de réponse objective*	
ORR % (IC 95 %)	29 % (24 – 34)
Taux de contrôle de la maladie†	47 %
Réponse complète	9 %
Réponse partielle	20 %
Maladie stable	18 %
Durée de réponse	
Médiane en mois (intervalle)	30,1 (1,4+ – 35,9+)
% avec durée ≥ 6 mois	81 %‡
Délai de réponse	
Médiane en mois (intervalle)	2,1 (1,3 – 9,0)
PFS*	
Médiane en mois (IC 95 %)	2,2 (2,1 – 3,4)
PFS à 6 mois	33 %
PFS à 12 mois	22 %
OS	
Médiane en mois (IC 95 %)	11,3 (9,7 –13,1)
OS à 6 mois	67 %
OS à 12 mois	47 %

* Evaluation en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1
† Sur la base de la meilleure réponse de la maladie, stable ou meilleur
‡ Sur la base des estimations de Kaplan-Meier ; inclut 84 patients avec une réponse de 6 mois ou plus

Une analyse a été réalisée dans l'étude KEYNOTE-052 chez les patients qui avaient des tumeurs exprimant PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) < 10 (n = 251 ; 68 %) ou ≥ 10 (n = 110 ; 30 %) (voir Tableau 29). Le statut PD-L1 a été déterminé à l'aide du test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Tableau 29 : ORR et OS selon l'expression de PD-L1

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

* En aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1

KEYNOTE-361 est une étude clinique de phase III, ouverte, randomisée, contrôlée évaluant le pembrolizumab associé ou non à une chimiothérapie à base de sels de platine (c'est-à-dire le cisplatine ou le carboplatine avec la gemcitabine) versus chimiothérapie, en traitement de première ligne chez des sujets atteints de carcinome urothélial avancé ou métastatique. Les résultats de l'étude KEYNOTE-361 pour le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie n'ont pas montré d'amélioration statistiquement significative de la PFS telle qu'évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1 (HR 0,78 ; IC 95 % : 0,65 - 0,93 ; p = 0,0033), ni de l'OS (HR 0,86 ; IC 95 % : 0,72 - 1,02 ; p = 0,0407) versus la chimiothérapie seule. Selon l'ordre prédéfini des tests hiérarchisés, aucun test formel de significativité statistique du pembrolizumab versus chimiothérapie n'a pu être effectué. Les principaux résultats d'efficacité du pembrolizumab en monothérapie chez les patients pour lesquels le carboplatine a été sélectionné par l'investigateur plutôt que le cisplatine comme le meilleur choix de chimiothérapie étaient cohérents avec les résultats de l'étude KEYNOTE-052. Les résultats d'efficacité chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 étaient similaires à la population globale pour laquelle le carboplatine a été sélectionné comme la chimiothérapie de choix. Voir le Tableau 30 et les Figures 27 et 28.

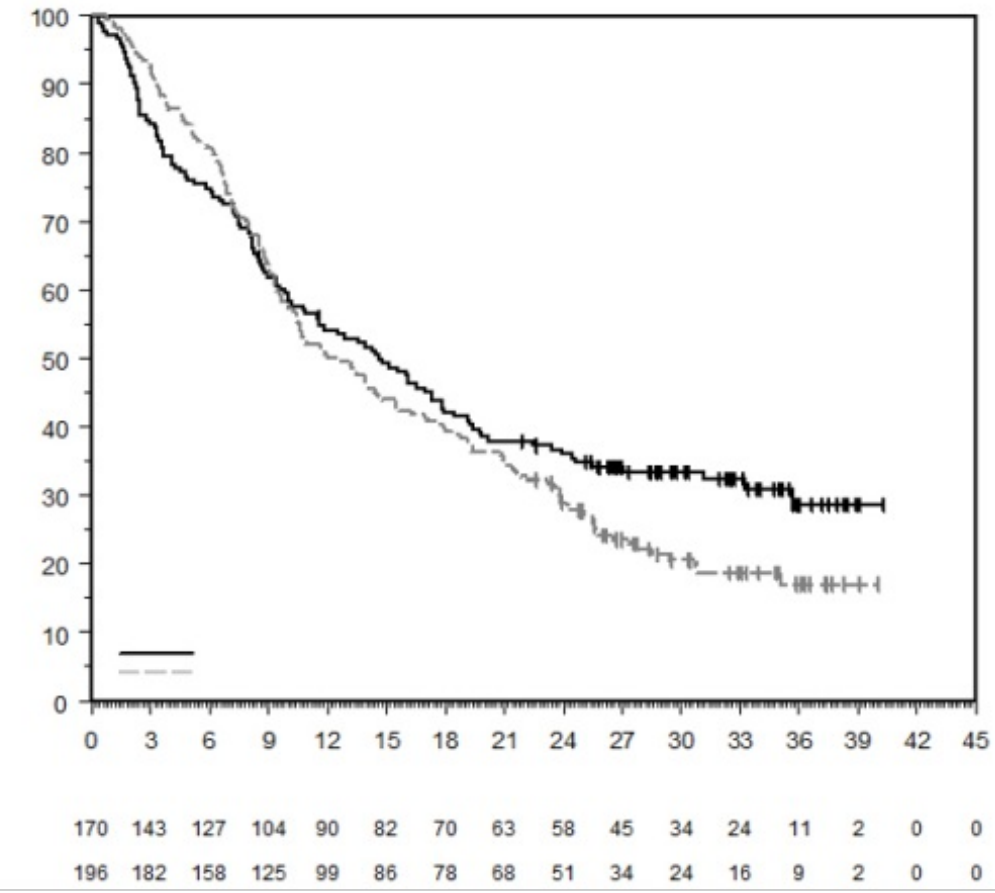
Tableau 30 : Réponse à pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines ou à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un carcinome urothélial non traité précédemment pour lesquels le carboplatine a été sélectionné par l'investigateur plutôt que le cisplatine comme le meilleur choix de chimiothérapie dans l'étude KEYNOTE-361

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

* Evaluation en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1
† Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

NA = non atteint

Figure 27 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-361 (population en intention de traiter, choix du carboplatine)



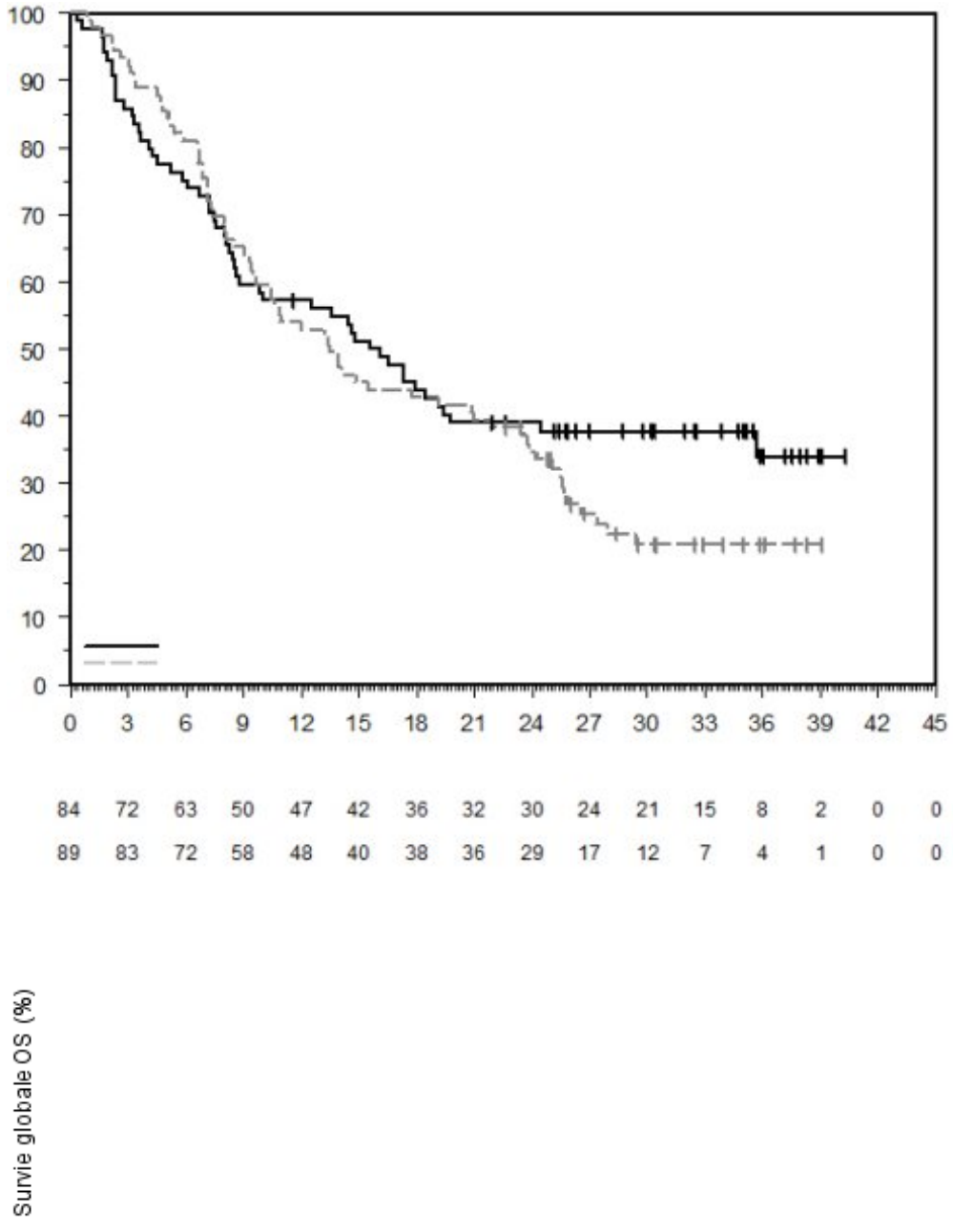
Survie globale (%)

Bras de traitement valeur de p	OS à 12 mois	OS à 24 mois	HR (IC 95 %)
Pembrolizumab	54 %	36 %	0,83 (0,65 – 1,06)
0,0693			

Temps en

Nombre à
Pembrolizum
Thérapie

Figure 28 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-361 (patients avec un CPS ≥ 10% pour l'expression de PD-L1, population en intention de traiter, choix du carboplatine)



Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

KEYNOTE-689 : Etude contrôlée pour le traitement néoadjuvant et adjuvant des patients atteints d'un CETEC localement avancé résécable

L'efficacité du pembrolizumab a été étudiée dans KEYNOTE-689, une étude randomisée, multicentrique, en ouvert, contrôlée par traitement actif menée chez 714 patients atteints d'un CETEC localement avancé résécable (stade III - IVA). Les patients atteints d'une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédant le traitement ou dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles. La randomisation a été stratifiée par localisation de la tumeur primitive (oropharynx/cavité buccale vs. larynx vs. hypopharynx), stade de la tumeur selon l'AJCC 8e édition (III vs. IVA) et statut PD-L1 (TPS ≥ 50 % vs. TPS < 50 %).
Les patients étaient randomisés (1:1) dans l'un des bras de traitement suivants :

- Bras de traitement A : 2 cycles de pembrolizumab 200 mg en néoadjuvant avant la résection chirurgicale. Dans les 6 semaines suivant la chirurgie, 3 cycles de pembrolizumab 200 mg en association soit à une radiothérapie + 3 cycles de cisplatine concomitants 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines pour les patients présentant des caractéristiques pathologiques à haut risque après la chirurgie, soit à une radiothérapie seule pour les patients sans caractéristiques pathologiques à haut risque après la chirurgie. Cela a été suivi par du pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à 12 cycles.

- Bras de traitement B : aucun traitement néoadjuvant avant la chirurgie. Dans les 6 semaines suivant la chirurgie, soit une radiothérapie + 3 cycles de cisplatine concomitants 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines pour les patients présentant des caractéristiques pathologiques à haut risque après la chirurgie, soit une radiothérapie seule pour les patients sans caractéristiques pathologiques à haut risque après la chirurgie.

Les caractéristiques pathologiques à haut risque sont définies par la présence de marges positives ou d'une extension extranodale après la résection chirurgicale.

Le traitement par pembrolizumab était poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie selon RECIST v1.1 telle qu'évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante (BICR), jusqu'à la fin du traitement (17 cycles), progression de la maladie empêchant la chirurgie définitive, récidive de la maladie pendant la phase adjuvante, progression de la maladie chez les patients non opérés ou ayant eu une résection incomplète et entrés en phase adjuvante, ou jusqu'à toxicité inacceptable. L'évaluation du stade de la tumeur était réalisée avant la chirurgie à la Semaine 6 de la phase néoadjuvante. Après le début de la phase adjuvante, l'évaluation du stade de la tumeur était réalisée 12 semaines après la fin du traitement par RT ± cisplatine, puis tous les 3 mois jusqu'à la fin de la 3e année, puis tous les 6 mois jusqu'à la fin de la 5e année. Dans le bras A, 89 % des patients ont bénéficié d'une chirurgie par rapport à 88 % dans le bras B. Dans le bras A, 29 % des patients ont reçu du cisplatine et une radiothérapie et 46 % ont reçu une radiothérapie seule. Dans le bras B, 40 % des patients ont reçu du cisplatine et une radiothérapie et 39 % ont reçu une radiothérapie seule.

Parmi les 714 patients de KEYNOTE-689, 682 (96 %) avaient des tumeurs qui exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 1. Le statut PD-L1 a été déterminé à l'aide du test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Les caractéristiques à l'inclusion de ces 682 patients étaient : âge médian de 60 ans (intervalle : 22 à 87 ans), 33 % âgés de 65 ans ou plus ; 79 % d'hommes ; 78 % de type caucasien, 13 % de type asiatique et 2,5 % de type noir ; 43 % avaient un statut de performance ECOG de 1 et 79 % étaient d'actuels ou d'anciens fumeurs. Quatre pour cent des tumeurs des patients étaient HPV positives et 26 % présentaient une maladie de stade III, 74 % présentaient une maladie de stade IVA.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'EFS évaluée par une revue centralisée indépendante en aveugle (BICR) et définie comme le délai entre la randomisation et la première apparition de l'un des événements suivants : progression de la maladie empêchant la chirurgie définitive, progression ou récidive locale ou à distance de la maladie ou décès quelle qu'en soit la cause. Une seconde tumeur primitive n'était pas considérée comme un événement. Les critères additionnels d'évaluation de l'efficacité étaient la mPR telle qu'évaluée en aveugle par une revue anatomopathologique indépendante (BIPR), l'OS et la pCR telle qu'évaluée par BIPR.

L'étude a démontré sur l'ensemble de la population de l'étude une amélioration statistiquement significative de l'EFS (HR 0,73 ; IC 95 % : 0,58-0,92 ; valeur de p 0,00411) chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en association à la radiothérapie avec ou sans cisplatine concomitant par rapport à ceux randomisés dans le bras radiothérapie avec ou sans cisplatine concomitant lors de la première analyse intermédiaire prédéfinie. L'OS n'a pas été formellement testée lors de cette analyse intermédiaire. Le Tableau 31 résume les principaux résultats d'efficacité pour le sous-groupe prédéfini de patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 1 avec une durée médiane de suivi de 27,0 mois (intervalle : 0,5 à 66,5 mois). Les Figures 29 et 30 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour l'EFS et l'OS.

Tableau 31 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-689 chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)

Critère d'évaluation	**Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines avec RT avec ou sans cisplatine n = 347**	**RT avec ou sans cisplatine n = 335**
EFS		
Nombre (%) de patients avec événement	128 (37 %)	156 (47 %)
Médiane en mois* (IC 95%)	59,7 (37,9 – NA)	29,6 (19,5 – 41,9)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,70 (0,55 – 0,89)	
Valeur de p‡	0,00140	
OS		
Nombre (%) de patients avec événement	106 (31 %)	128 (38 %)
Médiane en mois* (IC 95%)	NA (NA – NA)	61,8 (49,2 – NA)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,72 (0,56 – 0,94)	

* A partir de la méthode du produit limite (Kaplan-Meier) pour les données censurées
† Basé sur le modèle de régression de Cox avec la méthode d'Efron pour gérer les ex-aequo avec traitement comme covariable stratifiée par localisation de la tumeur primitive et stade de la tumeur
‡ Valeur de p unilatérale sur la base du test de log-rank stratifié par localisation de la tumeur primitive et stade de la tumeur : comparé à une valeur limite de p unilatérale de 0,0124

NA = non atteint

Figure 29 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans événement par bras de traitement dans KEYNOTE-689 chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)

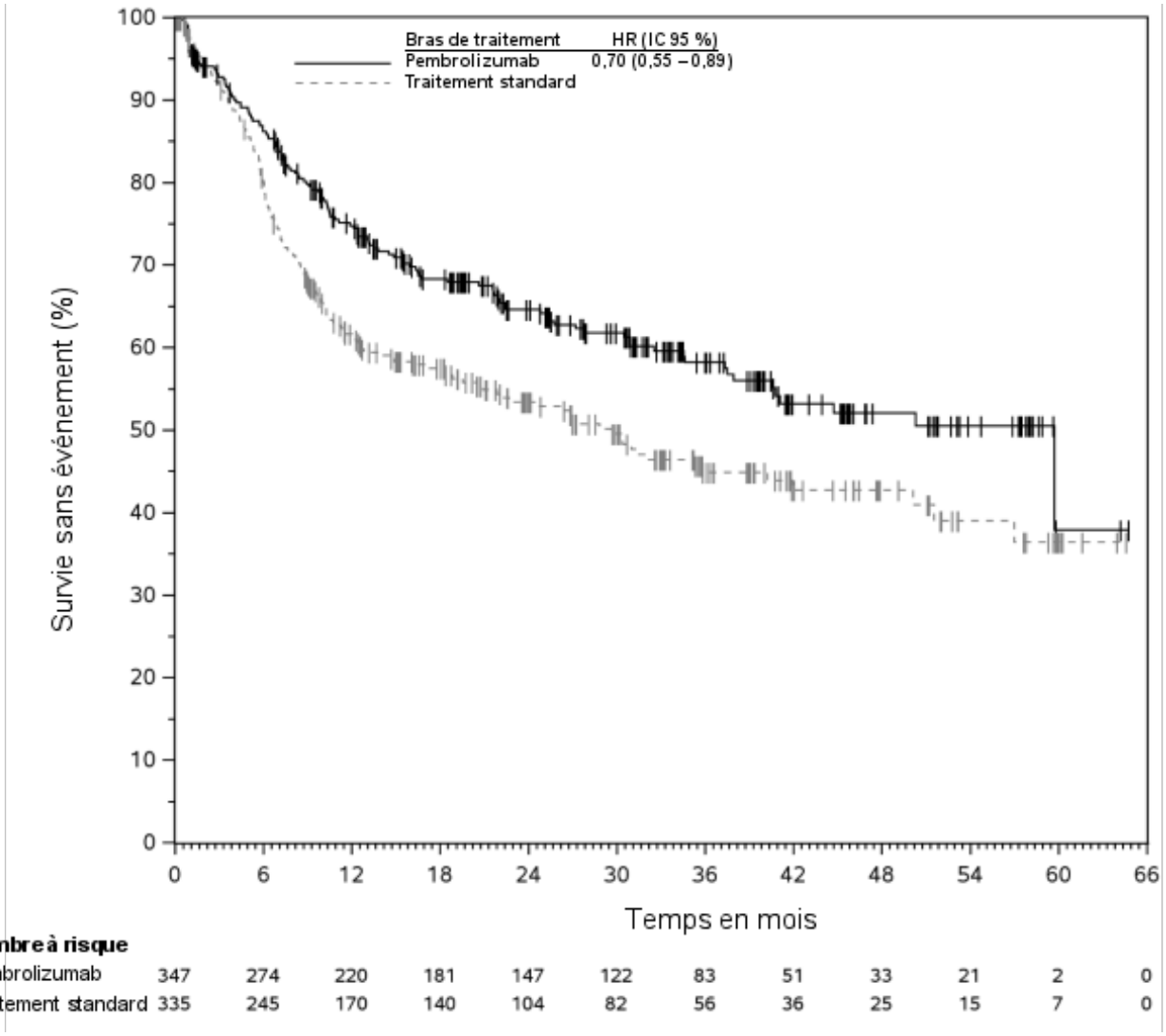
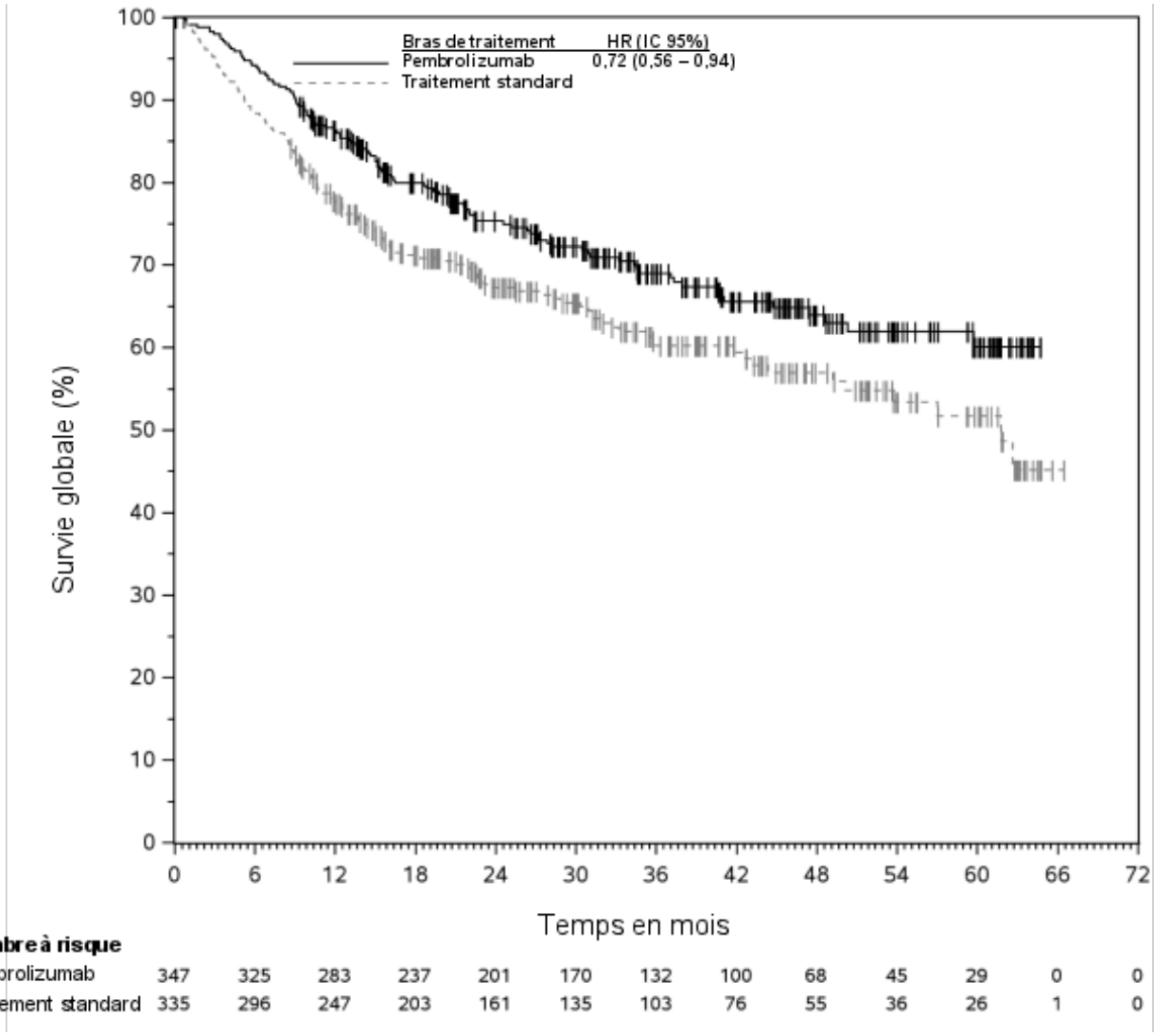


Figure 30 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-689 chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)



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

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

- Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines.
- Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines, carboplatine ASC 5 mg/mL/min toutes les 3 semaines ou cisplatine 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines et 5-FU 1 000 mg/m^2/j pendant 4 jours en continu toutes les 3 semaines (avec un maximum de 6 cycles de platine et 5-FU).
- Cétuximab à une dose de charge de 400 mg/m^2 puis 250 mg/m^2 une fois par semaine, carboplatine ASC 5 mg/mL/min toutes les 3 semaines ou cisplatine 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines et 5-FU 1 000 mg/m^2/j pendant 4 jours en continu toutes les 3 semaines (avec un maximum de 6 cycles de platine et 5-FU).

Le traitement par pembrolizumab était poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST 1.1 telle que déterminée par l'investigateur, toxicité inacceptable ou durée maximale de 24 mois. L'administration de pembrolizumab était autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à la semaine 9 et ensuite toutes les 6 semaines pendant la première année, puis toutes les 9 semaines jusqu'à 24 mois.

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

Les principaux critères d'efficacité étaient l'OS et la PFS (évaluées en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1). L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS pour tous les patients randomisés dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport au traitement standard (HR 0,72 ; IC 95 % 0,60-0,87), et pour les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 1 randomisés dans le groupe pembrolizumab en monothérapie par rapport au traitement standard. Les Tableaux 32 et 33 résument les résultats clés des critères d'efficacité pour le pembrolizumab chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 dans l'étude KEYNOTE-048 lors de l'analyse finale réalisée à un suivi médian de 13 mois pour le pembrolizumab en association à la chimiothérapie et à un suivi médian de 11,5 mois pour le pembrolizumab en monothérapie. Les Figures 31 et 32 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS basées sur l'analyse finale.

Tableau 32 : Résultats d'efficacité pour pembrolizumab plus chimiothérapie dans KEYNOTE-048 avec expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)

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

* Cétuximab, sels de platine, et 5-FU
† Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
‡ Sur la base du test de log rank stratifié
§ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées
¶ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par ECOG (0 vs. 1), statut HPV (positif vs. négatif) et statut PD-L1 (fortement positif vs. non fortement positif)

Figure 31 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale pour pembrolizumab plus chimiothérapie dans KEYNOTE-048 avec expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)

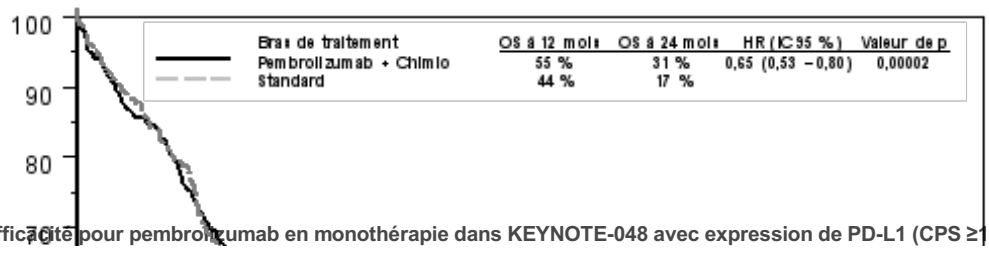
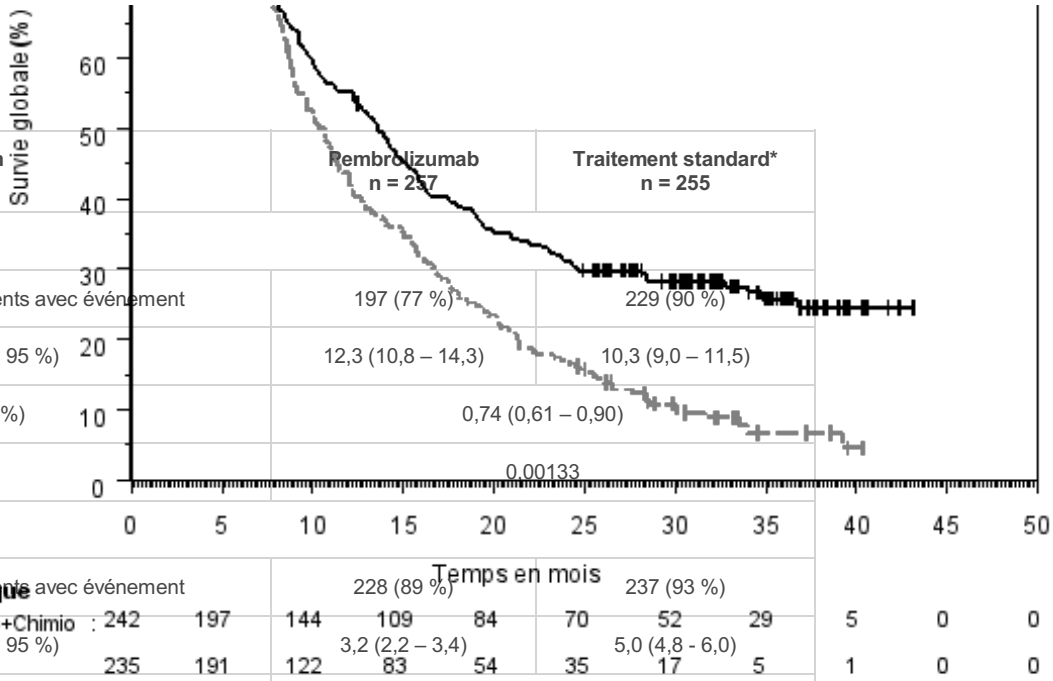


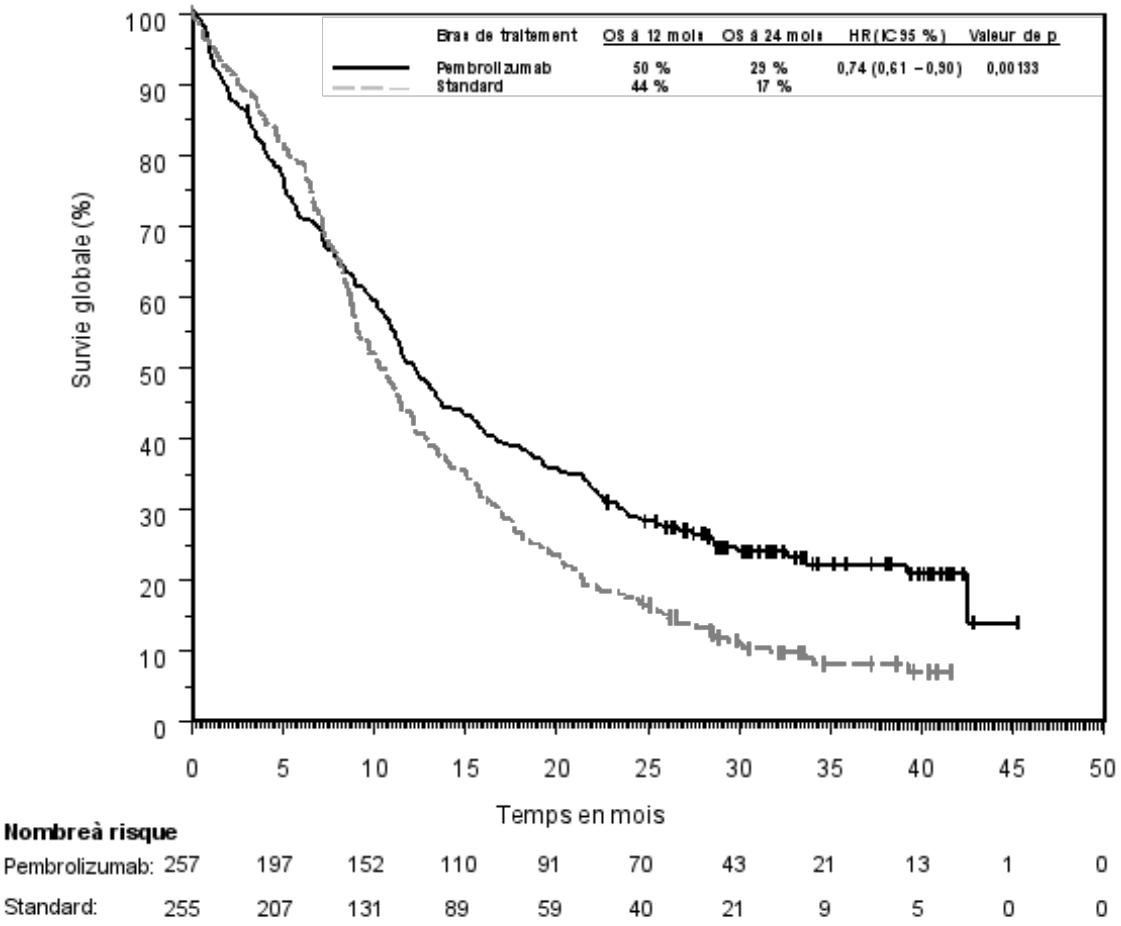
Tableau 33 : Résultats d'efficacité pour pembrolizumab en monothérapie dans KEYNOTE-048 avec expression de PD-L1 (CPS ≥1)



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

* Cétuximab, sels de platine et 5-FU
† Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
‡ Sur la base du test de log rank stratifié
§ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées
¶ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par ECOG (0 vs. 1), statut HPV (positif vs. négatif) et statut PD-L1 (fortement positif vs. non fortement positif)

Figure 32 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale pour pembrolizumab en monothérapie dans KEYNOTE-048 avec expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)



Une analyse a été réalisée dans KEYNOTE-048 chez les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec CPS ≥ 20 [pembrolizumab plus chimiothérapie : n = 126 (49 %) vs. traitement standard : n = 110 (43 %) et pembrolizumab en monothérapie : n = 133 (52 %) vs. traitement standard : n = 122 (48 %)] (voir Tableau 34).

Tableau 34 : Résultat d'efficacité pour pembrolizumab plus chimiothérapie et pembrolizumab en monothérapie selon l'expression de PD-L1 dans KEYNOTE 048 (CPS ≥ 20)

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

* Cétuximab, platine et 5-FU
† Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
‡ Sur la base du test de log rank stratifié
§ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

Une analyse exploratoire de sous-groupes a été réalisée dans KEYNOTE-048 chez des patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec 1 ≤ CPS < 20 [pembrolizumab plus chimiothérapie : n = 116 (45 %) vs. traitement standard : n = 125 (49 %) et pembrolizumab en monothérapie : n = 124 (48 %) vs. traitement standard : n = 133 (52 %)] (voir Tableau 35).

Tableau 35 : Résultats d'efficacité de pembrolizumab plus chimiothérapie et pembrolizumab en monothérapie selon l'expression de PD-L1 dans KEYNOTE 048 (1 ≤ CPS < 20)

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

* Cétuximab, sels de platine et 5-FU
† Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
‡ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées
NA = non atteint

KEYNOTE-040 : Etude contrôlée chez des patients atteints d'un CETEC précédemment traités par une chimiothérapie à base de sels de platine
L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été étudiées dans KEYNOTE-040, une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, dans le traitement du CETEC histologiquement confirmé de la cavité orale, du pharynx ou du larynx récidivant ou métastatique chez des patients qui présentaient une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine administrée pour un CETEC récidivant ou métastatique ou après une chimiothérapie à base de sels de platine administrée dans le cadre d'un traitement d'induction, concomitant ou adjuvant, et qui n'étaient pas candidats à une thérapie locale à visée curative. Les patients ont été stratifiés selon l'expression de PD-L1 (TPS ≥ 50%), le statut HPV et le statut de performance ECOG, et ensuite randomisés (1:1) pour recevoir soit du pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines (n = 247) soit un des trois traitements standards (n = 248) : méthotrexate 40 mg/m^2 une fois par semaine (n = 64), docétaxel 75 mg/m^2 une fois toutes les 3 semaines (n = 99) ou cétuximab à une dose de charge de 400 mg/m^2 puis 250 mg/m^2 une fois par semaine (n = 71). Le traitement pouvait être poursuivi au-delà de la progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. L'étude excluait les patients atteints d'un carcinome nasopharyngé, d'une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédant, les patients dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur ou ceux qui avaient précédemment reçus 3 traitements ou plus pour un CETEC récidivant et/ou métastatique. Une évaluation de la réponse tumorale était réalisée à 9 semaines, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la Semaine 52, et ensuite toutes les 9 semaines jusqu'à 24 mois.

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

platine et 84 % avaient reçu 1-2 traitements systémiques antérieurs pour la maladie métastatique.

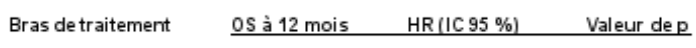
Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans la population en intention de traiter (ITT) était l'OS. L'analyse initiale a abouti à un HR pour l'OS de 0,82 (IC 95 % : 0,67 – 1,01) avec une valeur unilatérale de p de 0,0316. L'OS médiane était de 8,4 mois pour le pembrolizumab par rapport à 7,1 mois pour le traitement standard. Le Tableau 36 résume les critères principaux d'efficacité pour la population avec un TPS ≥ 50 %. La courbe de Kaplan-Meier pour l'OS pour la population avec un TPS ≥ 50 % est représentée en Figure 33.

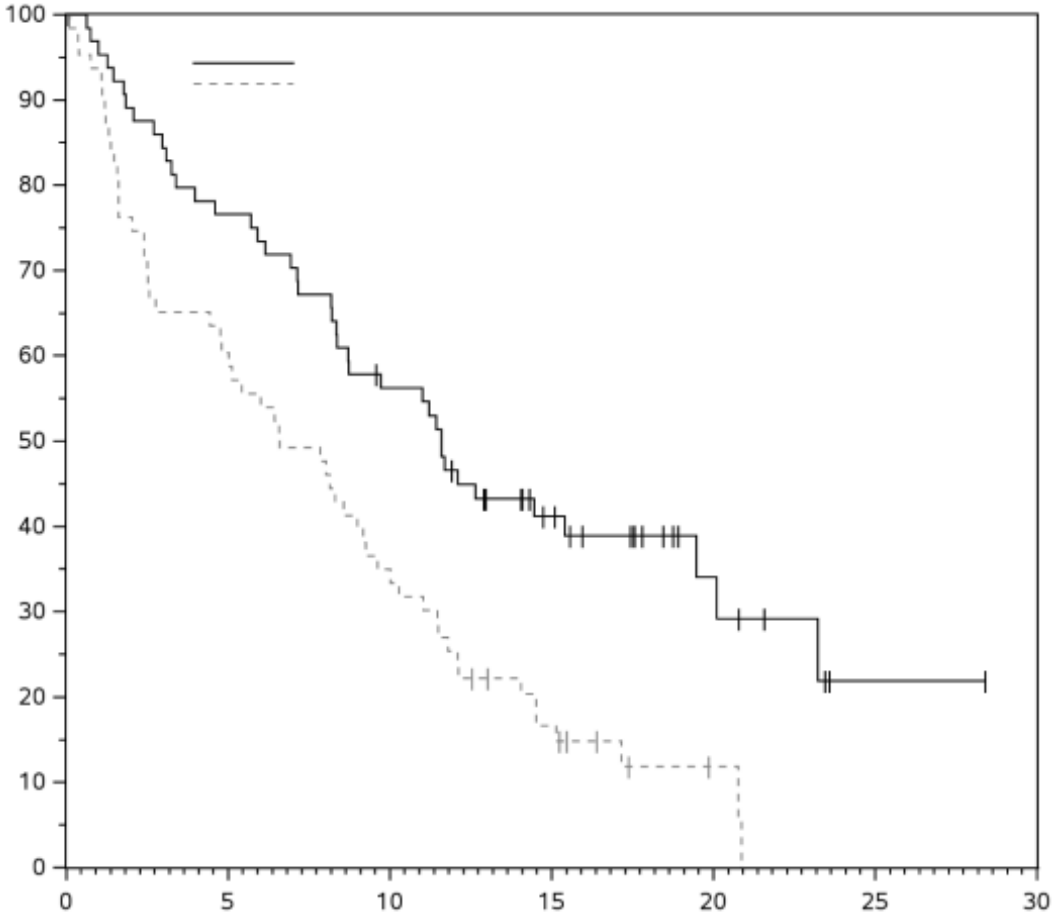
Tableau 36 : Efficacité du pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines chez les patients atteints de CETEC avec un TPS ≥ 50 % précédemment traités par une chimiothérapie à base de sels de platine dans KEYNOTE-040

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

* Méthotrexate, docétaxel, ou cétuximab
† Hazard ratio (pembrolizumab comparé au traitement standard) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
‡ Valeur de p unilatérale sur la base du test de Log rank
§ Evalué en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1
¶ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen
# Sur la base des patients ayant une meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées
Þ Sur la base de l'estimation de Kaplan Meier

Figure 33 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (TPS ≥ 50 %) dans KEYNOTE-040





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

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

Le traitement par pembrolizumab et axitinib a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST v1.1 telle que déterminée en aveugle par une revue centralisée indépendante ou confirmée par l'investigateur, toxicité inacceptable, ou bien pour pembrolizumab une durée maximale de 24 mois. L'administration de pembrolizumab et axitinib était autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. L'évaluation tumorale était réalisée à l'inclusion, après randomisation à la semaine 12 puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54 et ensuite toutes les 12 semaines.

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

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS (tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la durée de réponse, tel qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS (HR 0,53 ; IC 95 % : 0,38 – 0,74 ; valeur de p = 0,00005) et de la PFS (HR 0,69 ; IC 95 % : 0,56 – 0,84 ; valeur de p = 0,00012) chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en association par rapport au sunitinib lors de son analyse intermédiaire prédéfinie. Le Tableau 37 résume les critères clés d'efficacité et les Figures 34 et 35 représentent les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS, basées sur l'analyse finale avec un suivi médian de 37,7 mois.

Tableau 37 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-426

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

* Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
† Valeur de p nominale sur la base du test de Log rank stratifié
‡ Evalué en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1
§ Sur la base des patients ayant une meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées
¶ Valeur de p nominale sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par groupe de risque IMDC et par région géographique. Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie de l'ORR (durée de suivi médiane de 12,8 mois), une supériorité statistiquement significative a été atteinte pour l'ORR en comparant pembrolizumab plus axitinib avec sunitinib Valeur de p < 0,0001.
# Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier
ND = non disponible

Figure 34 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-426 (population en intention de traiter)

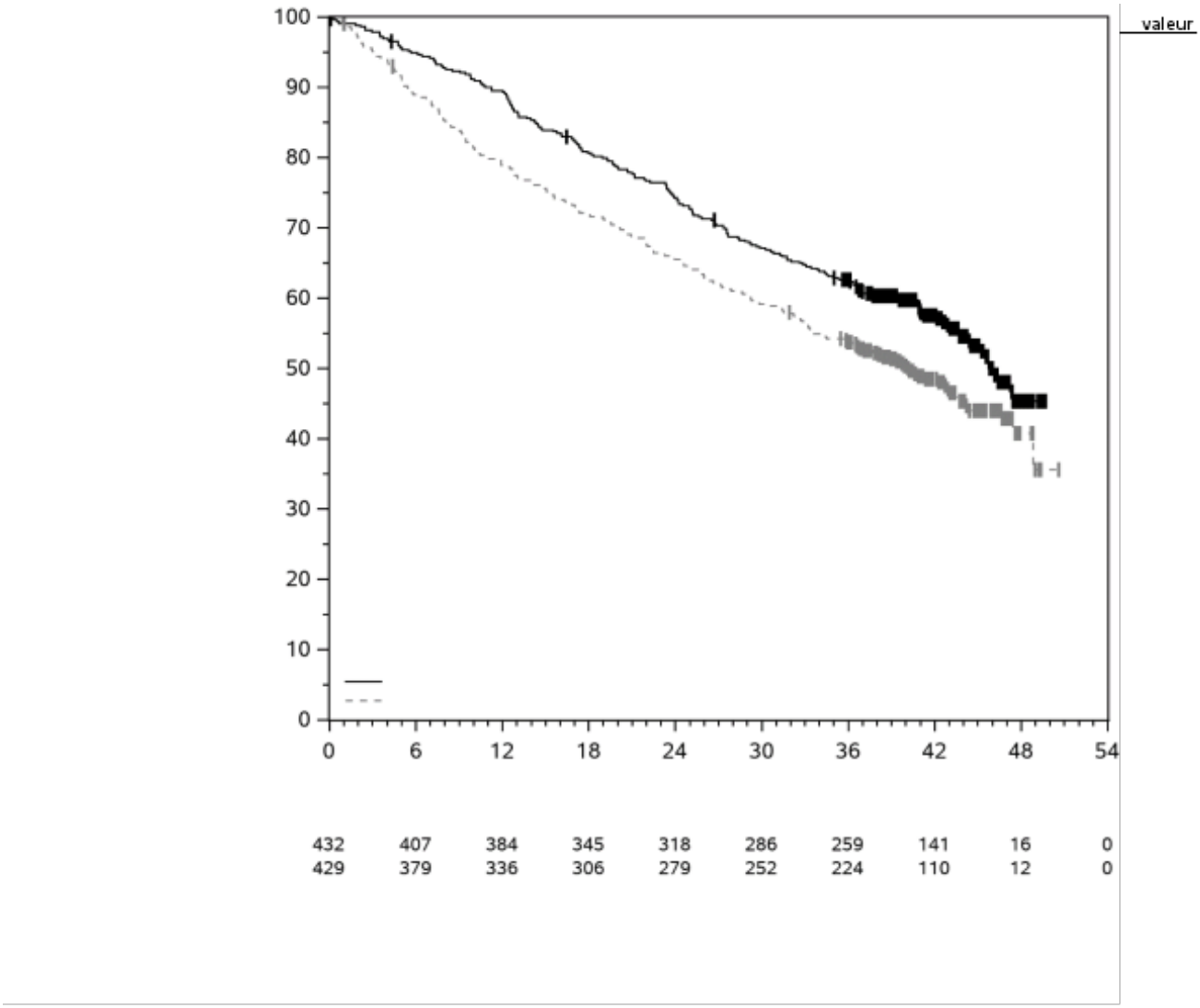
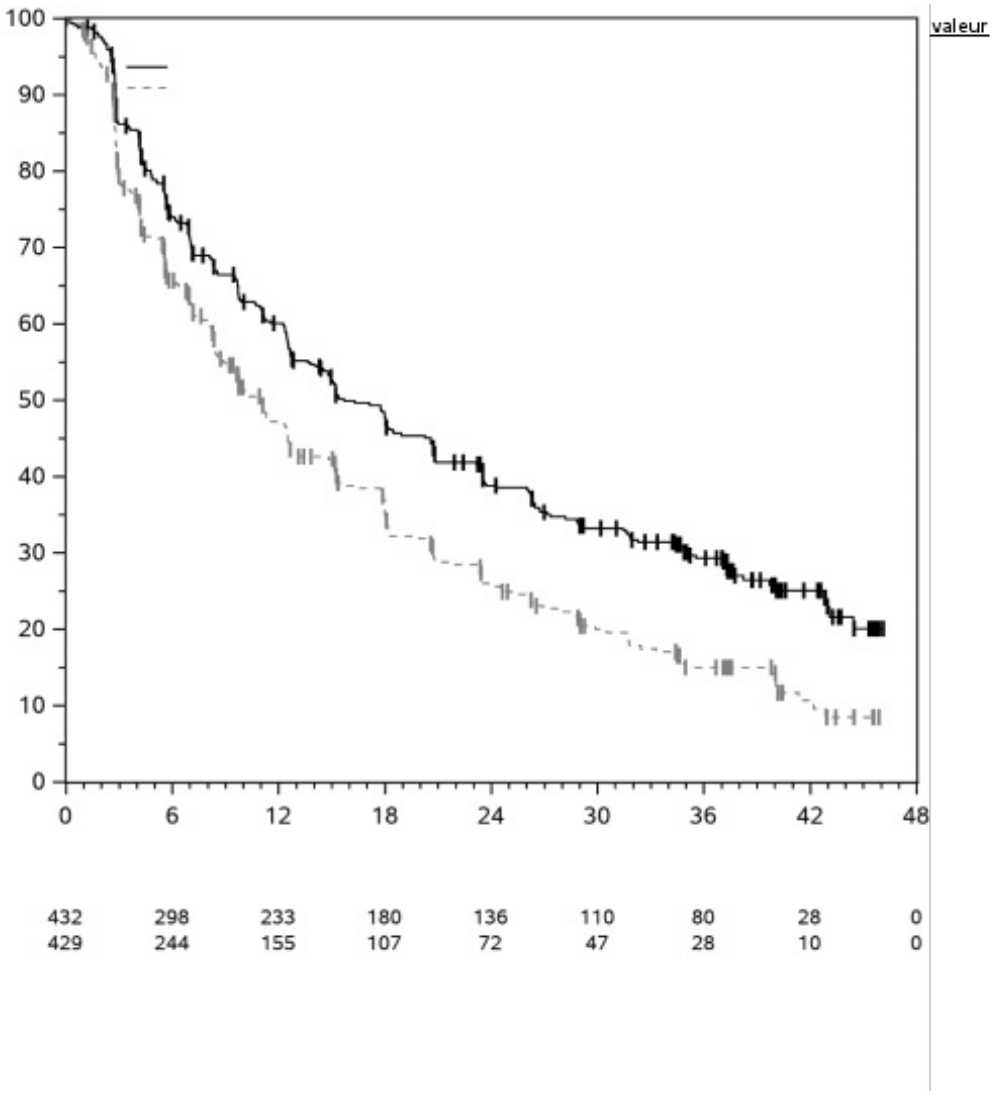


Figure 35 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-426 (population en intention de traiter)



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

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

Le Tableau 38 résume les critères d'efficacité selon les groupes de risque IMDC sur la base de l'analyse finale de l'OS à un suivi médian de 37,7 mois.

Tableau 38 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-426 par groupe de risque IMDC

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

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

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

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

- pembrolizumab 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à 24 mois en association au lenvatinib 20 mg par voie orale, une fois par jour.
- lenvatinib 18 mg par voie orale, une fois par jour en association à l'évérolimus 5 mg par voie orale, une fois par jour.
- sunitinib 50 mg par voie orale, une fois par jour pendant 4 semaines, suivi d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie telle que déterminée par l'investigateur et confirmée en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. L'administration de pembrolizumab avec le lenvatinib était autorisée au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST si le patient était cliniquement stable et si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Pembrolizumab a été poursuivi pendant 24 mois maximum ; cependant, le traitement par lenvatinib pouvait être poursuivi au-delà de 24 mois. Une évaluation du statut tumoral a été réalisée à l'inclusion, puis toutes les 8 semaines.

Parmi la population étudiée (355 patients dans le bras pembrolizumab associé au lenvatinib et 357 dans le bras sunitinib), les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 62 ans (de 29 à 88 ans), 41 % âgés de 65 ans ou plus ; 74 % d'hommes ; 75 % de type Caucasien, 21 % de type Asiatique, 1 % de type Noir et 2 % d'autres origines ethniques ; 17 % et 83 % des patients avaient un score de Karnofsky à l'inclusion de 70 à 80 et 90 à 100, respectivement ; la répartition des patients par catégories de risque IMDC était de 33 % favorables, 56 % intermédiaires et 10 % défavorables, et par groupes pronostiques MSKCC était de 27 % favorables, 64 % intermédiaires et 9 % défavorables. La maladie métastatique était présente chez 99 % des patients et la maladie localement avancée était présente chez 1 %. Les sites les plus fréquents de métastases chez les patients étaient les poumons (69 %), les ganglions lymphatiques (46 %) et les os (26 %).

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

Les résultats d'efficacité de KEYNOTE 581 (CLEAR) lors de l'analyse finale pré-définie dans le protocole avec une durée médiane de suivi de 49,4 mois sont résumés dans le Tableau 39 et les Figures 36 et 37. Les résultats de la PFS étaient cohérents entre les sous-groupes prédéfinis, les groupes pronostiques MSKCC et le statut d'expression tumorale de PD-L1. Les résultats d'efficacité selon le groupe pronostique MSKCC sont résumés dans le Tableau 40.

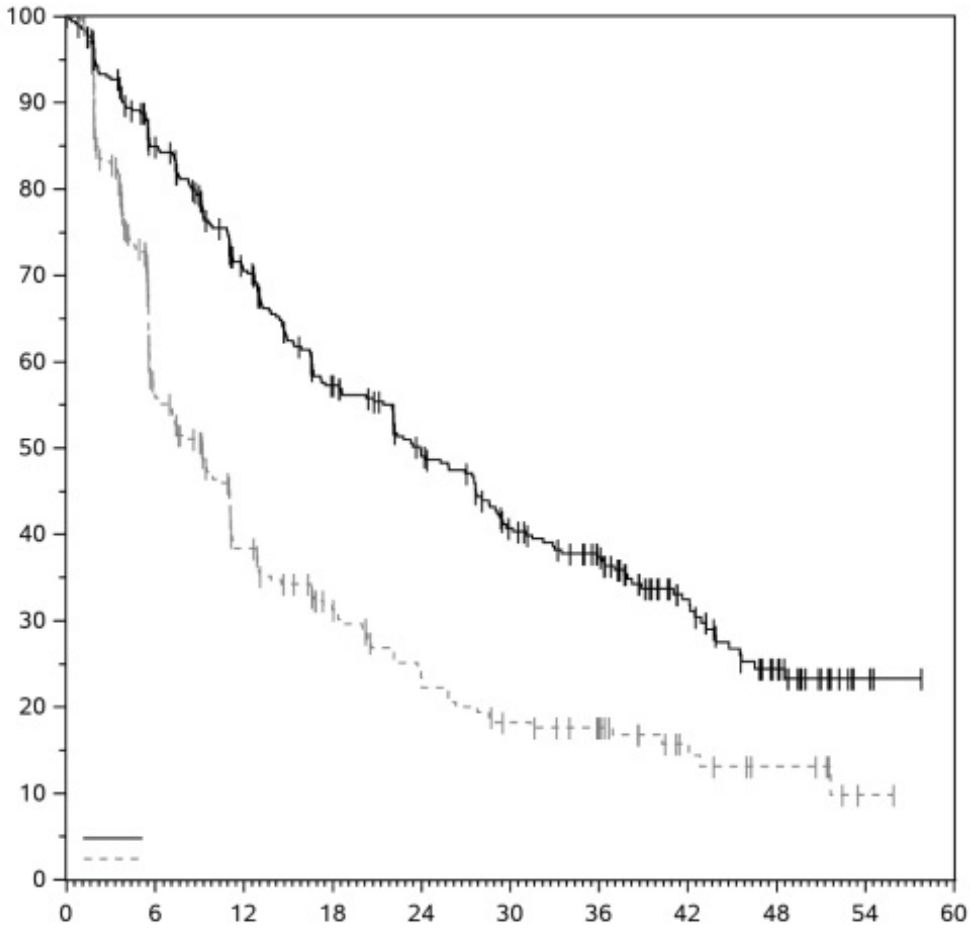
Tableau 39 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-581 (CLEAR)

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

* L'analyse primaire de la PFS comprenait une censure des nouveaux traitements anticancéreux. Les résultats de la PFS avec et sans censure des nouveaux traitements anticancéreux étaient cohérents.
† Sur la base du modèle Cox proportional hazard stratifié
‡ Valeur de p nominale, bilatérale basée sur le test de log rank stratifié
§ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées
¶ Valeur de p nominale bilatérale basée sur le test de Cochran Mantel Haenszel (CMH) stratifié. Lors de l'analyse finale précédemment pré-définie de l'ORR (durée médiane de suivi de 17,3 mois), une supériorité statistiquement significative a été obtenue pour l'ORR comparant pembrolizumab plus lenvatinib versus sunitinib, (odds ratio : 3,84 [IC à 95 % : 2,81 - 5,26], valeur p < 0,0001).
# Sur la base des estimations de Kaplan-Meier
NA = non atteint

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

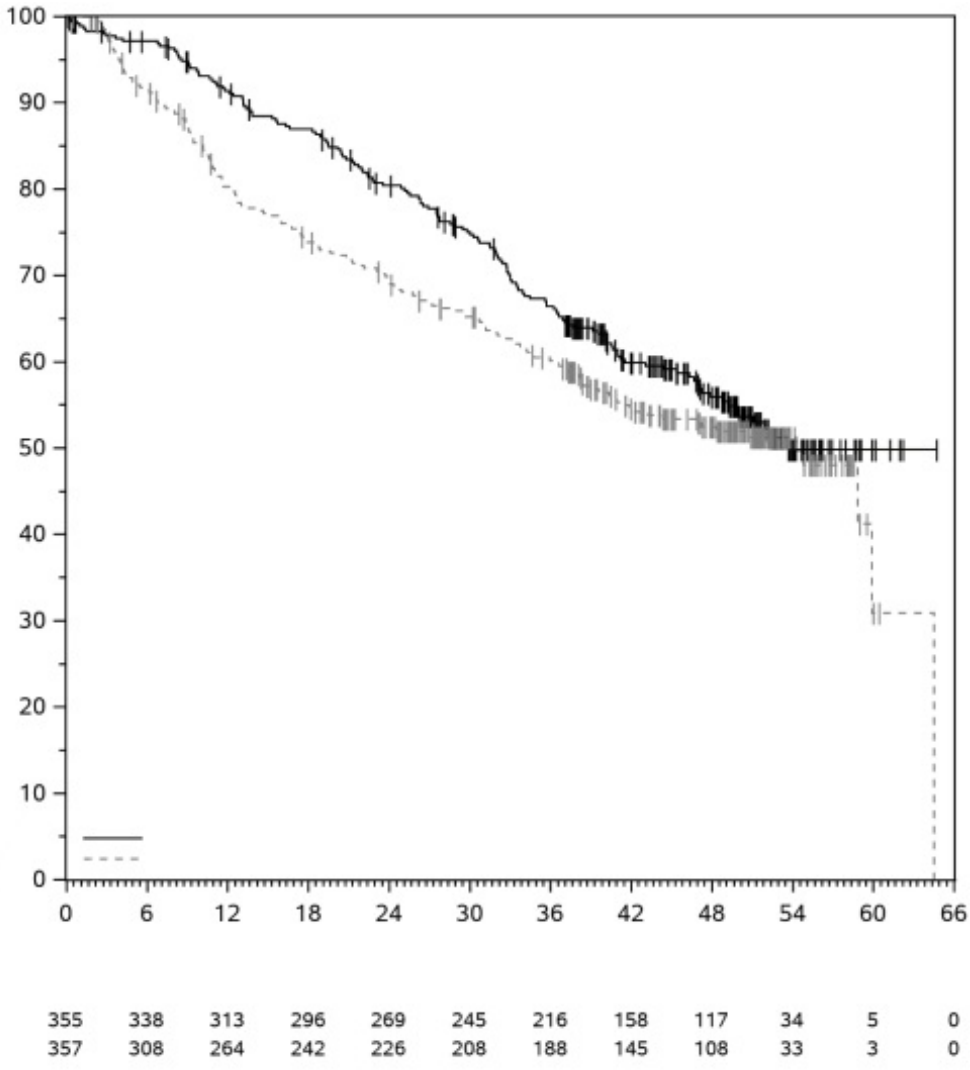
Figure 36 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-581 (CLEAR)



N
P 355 276 213 161 128 99 81 49 25 4 0
L 357 145 85 59 41 30 23 12 7 1 0

Figure 37 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-581 (CLEAR)

Nor
Per
Len



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

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées selon le groupe pronostique MSKCC.
Le Tableau 40 résume les données d'efficacité selon le groupe pronostique MSKCC sur la base de l'analyse finale de l'OS à un suivi médian de 49,4 mois.

Tableau 40 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-581 (CLEAR) par groupe pronostique MSKCC

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

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

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

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

Parmi les 994 patients, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 60 ans (de 25 à 84 ans), 33 % âgés de 65 ans ou plus ; 71 % d'hommes ; et 85 % avaient un statut de performance ECOG de 0 et 15 % un statut de performance ECOG de 1. Quatre-vingt-quatorze pour cent étaient N0 ; 83 % n'avaient pas de composantes sarcomatoïdes ; 86 % étaient pT2 avec un Grade 4 ou des composantes sarcomatoïdes ou pT3 ; 8 % étaient pT4 ou avec une atteinte ganglionnaire ; et 6 % étaient M1 NED. Les caractéristiques à l'inclusion et les données démographiques étaient généralement comparables entre les bras pembrolizumab et placebo.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans maladie (DFS) évalué par l'investigateur. Le critère secondaire clé d'évaluation était l'OS. L'étude a démontré des améliorations statistiquement significatives de la DFS et de l'OS pour les patients randomisés dans le bras pembrolizumab par rapport au placebo. Lors de l'analyse intermédiaire pré-définie avec un suivi médian de 23,9 mois, le HR de la DFS était 0,68 (IC à 95 % 0,53-0,87 ; valeur de p = 0,0010). Les résultats d'efficacité avec un suivi médian de 55,8 mois sont résumés dans le Tableau 41 et les Figures 38 et 39.

Tableau 41 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-564

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

* Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
† Valeur de P unilatérale sur la base du test de Log rank stratifié
NA = non atteint

Figure 38 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans maladie par bras de traitement dans KEYNOTE-564 (population en intention de traiter)

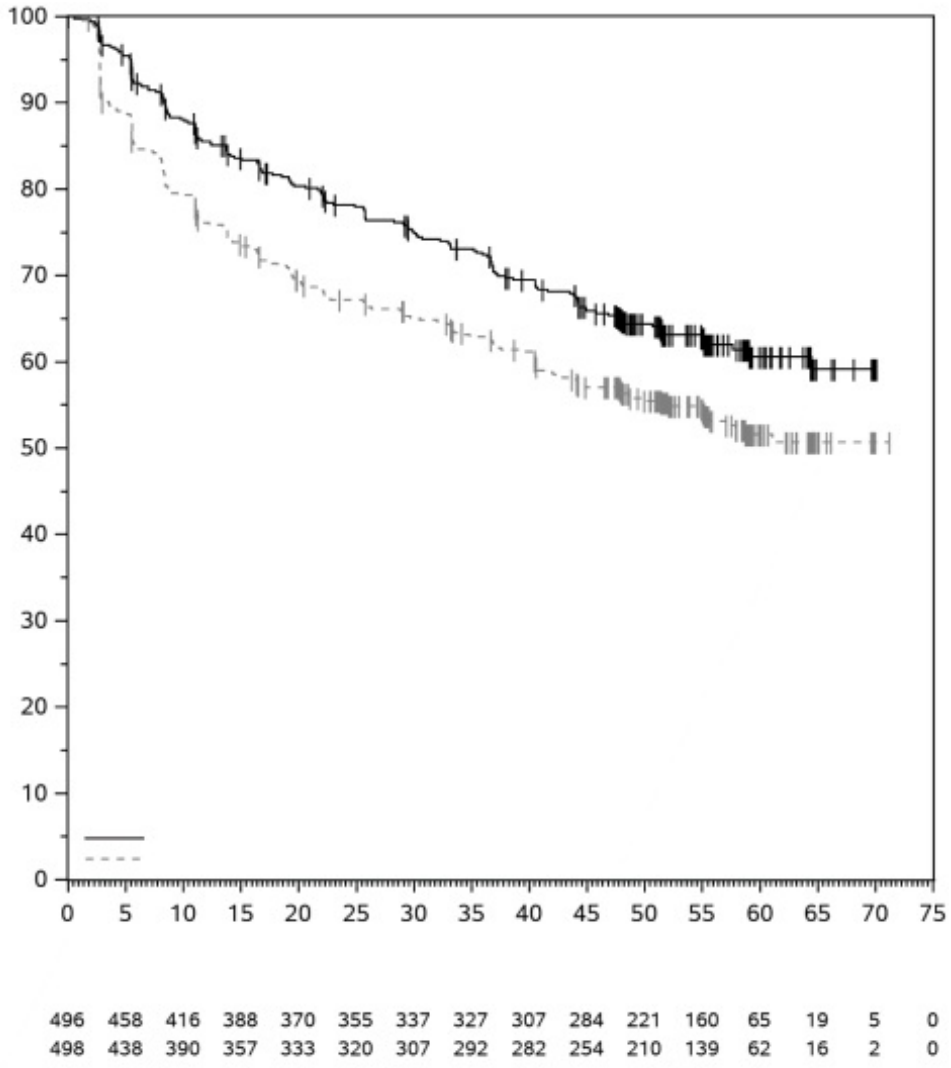
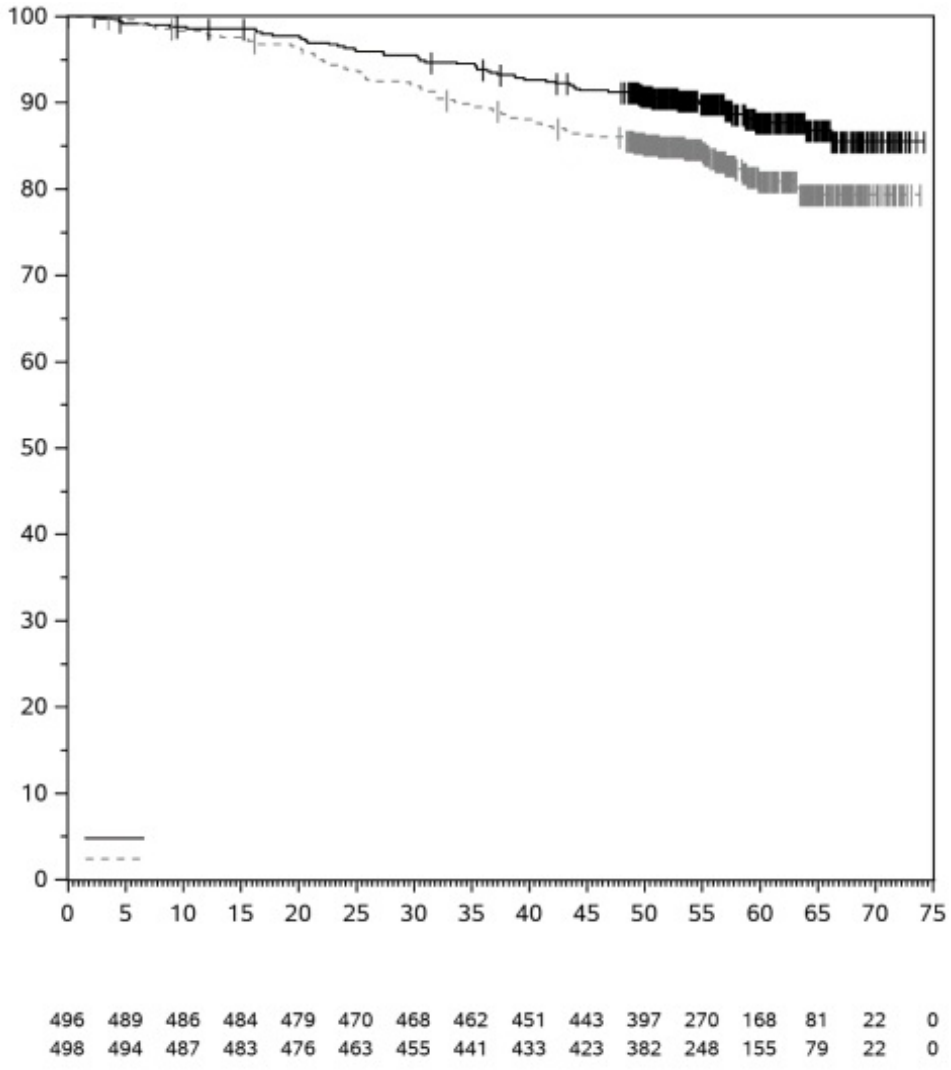


Figure 39 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-564 (population en intention de traiter)



Cancers MSI-H ou dMMR

Cancer colorectal

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

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

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

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

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

Un total de 307 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir pembrolizumab (n = 153) ou une chimiothérapie (n = 154). Les caractéristiques de ces patients à l'inclusion étaient : âge médian de 60 ans (24 à 85 ans) ; 47 % âgés de 65 ans et plus ; 50 % d'hommes ; 75 % de type caucasien et 16 % de type asiatique ; 52 % et 48 % avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1, respectivement. Statut mutationnel : 25 % BRAF V600E, 24 % KRAS/NRAS. Parmi les 143 patients traités par chimiothérapie, 56 % recevaient mFOLFOX6 avec ou sans bévacizumab ou cétuximab et 44 % recevaient FOLFIRI avec ou sans bévacizumab ou cétuximab.

Bras de traitement	OS à 24 mois	OS à 48 mois	HR (IC 95 %)	Valeur de p
Pembrolizumab	96 %	91 %	0,62 (0,44 - 0,87)	0,0024
Placebo	94 %	86 %		

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS (Temps en mois revue centralisée indépendante utilisant RECIST v1.1) et l'OS. Les critères secondaires d'évaluation étaient l'ORR Nombre à risque montré une amélioration statistiquement significative de la PFS (HR 0,60 ; IC à 95 % 0,45-0,80 ; valeur de p 0,0002) pour les patients randomisés dans le bras pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie lors de l'analyse finale prédéfinie de la PFS. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le pembrolizumab et la chimiothérapie dans l'analyse finale de l'OS dans laquelle 60 % des patients qui avaient été randomisés pour recevoir une chimiothérapie avaient reçu en cross-over des traitements anti-PD-1/PD-L1 ultérieurs, y compris le pembrolizumab. Le Tableau 42 résume les critères clés d'efficacité et les Figures 40 et 41 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour la PFS et l'OS mises à jour sur la base de l'analyse finale avec un suivi médian de 38,1 mois (de 0,2 à 58,7 mois).

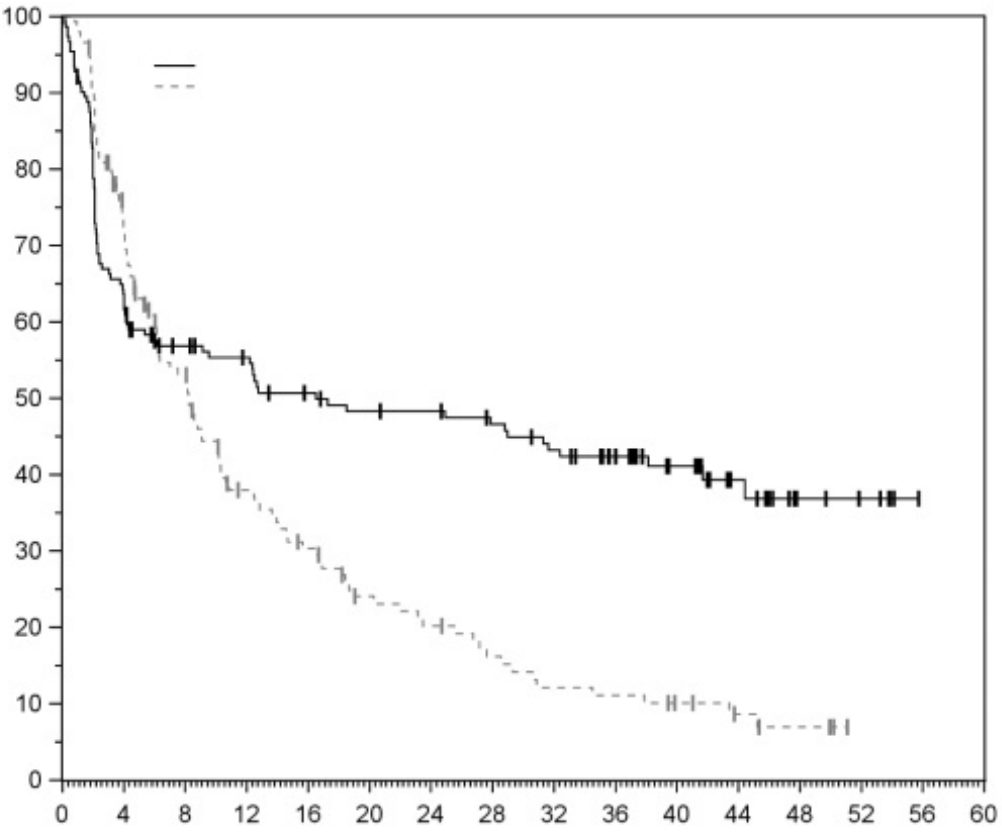
Pembrolizumab
Placebo

Tableau 42 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-177

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

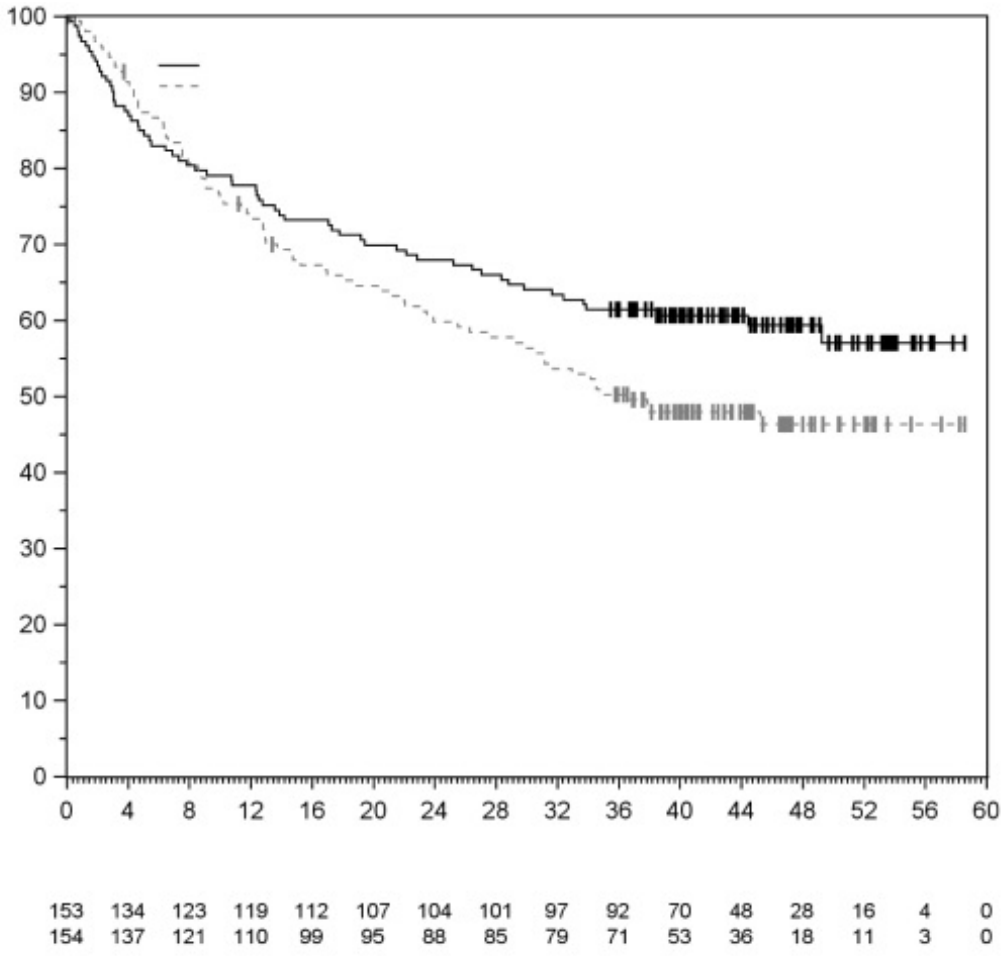
* Avec 12 mois de suivi supplémentaires après l'analyse finale pré-définie de la PFS
† Sur la base du modèle "Cox regression »
‡ La valeur de p est nominale.
§ Non statistiquement significatif après ajustement pour multiplicité
¶ Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier
NA = Non atteint

Figure 40 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-177 (population en intention de traiter)



Non
Pen 153 96 77 72 64 60 59 55 50 42 28 16 7 5 0 0
Chi 154 101 69 45 35 25 21 16 12 11 8 5 3 0 0 0

Figure 41 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-177 (population en intention de traiter)



* Non statistiquement significatif après ajustement pour multiplicité

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

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

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

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ORR tel qu'évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante (BICR) utilisant RECIST 1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluaient la durée de réponse, la PFS et l'OS. La durée médiane de suivi en mois était de 37,3 (intervalle : 0,1 à 65,2). Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 43.

Tableau 43 : résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-164

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

* Sur la base des patients avec la meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmée
\# Sur la base de l'estimation Kaplan-Meier
\+ Indique qu'il n'y pas de maladie évolutive au moment de la dernière évaluation de la maladie
NA = non atteint

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

Cancers non-colorectaux
KEYNOTE-158 : Etude en ouvert chez les patients atteints d'un cancer MSI-H ou dMMR de l'endomètre, de l'estomac, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résécable ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur
L'efficacité du pembrolizumab a été étudiée chez 377 patients atteints de tumeurs solides MSI-H ou dMMR non résécables ou métastatiques hors cancer colorectal, inclus dans une étude de phase II (KEYNOTE-158), multicentrique, non randomisée, en ouvert, incluant des patients atteints d'un cancer de l'endomètre, de l'estomac, de l'intestin grêle ou des voies biliaires. Le statut tumoral MSI ou MMR a été déterminé prospectivement par PCR ou IHC, respectivement.

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

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

Parmi les 67 patients atteints d'un cancer gastrique, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 68 ans (intervalle : 41 à 89) ; 61 % âgés de 65 ans ou plus ; 64 % d'hommes, 61 % de type caucasien, 25 % de type asiatique ; et un statut de performance ECOG de 0 (43 %) et 1 (57 %). Tous les patients avaient une maladie au stade M1. Quarante-cinq pour cent des patients ont reçu au moins 2 lignes de traitement antérieures.

Parmi les 33 patients atteints d'un cancer de l'intestin grêle, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 60 ans (intervalle : 21 à 78) ; 39 % âgés de 65 ans ou plus ; 58 % d'hommes, 85 % de type caucasien, 9 % de type asiatique ; et un statut de performance ECOG de 0 (52 %) et 1 (48 %). Quatre-vingt-dix-sept pour cent des patients avaient une maladie au stade M1 et 3 % avaient une maladie au stade M0. Trente-trois pour cent des patients ont reçu au moins 2 lignes de traitement antérieures. Tous les patients avaient une histologie tumorale d'adénocarcinome.

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

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ORR tel qu'évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante (BICR) utilisant RECIST 1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluaient la durée de réponse, la PFS et l'OS. La durée médiane de suivi en mois était de 53,5 (intervalle : 1,5 à 99,4) pour le cancer de l'endomètre, 12,9 (intervalle : 1,0 à 102,6) pour le cancer gastrique, 39,4 (intervalle :4,2 à 103,0) pour le cancer de l'intestin grêle et 19,4 (intervalle : 1,1 à 97,1) pour le cancer des voies biliaires. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 44.

Tableau 44 : résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-158

Critère d'évaluation	Endomètre n = 83	Gastrique¶ n = 65	Intestin grêle¶ n = 32	Voies biliaires n = 22
Taux de réponse objective*				
ORR % (IC 95 %)	52 % (40,6 ; 62,9)	40 % (28,0 ; 52,9)	63 % (43,7 ; 78,9)	45 % (24,4 ; 67,8)
Réponse complète	18 %	18 %	19 %	14 %
Réponse partielle	34 %	22 %	44 %	32 %
Durée de réponse*				
Médiane en mois (intervalle)	NA (2,9 ; 91,9+)	NA (1,9+ ; 96,1+)	NA (3,7+ ; 91,4+)	NA (6,2 ; 92,1+)
% avec durée ≥ 12 mois#	86 %	88 %	87 %	90 %
% avec durée ≥ 60 mois#	64 %	72 %	72 %	50 %

* Sur la base des patients avec la meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmée
\# Sur la base de l'estimation Kaplan-Meier
\+ Indique qu'il n'y pas de maladie évolutive au moment de la dernière évaluation de la maladie
NA = non atteint
¶ La population analysée pour évaluer l'efficacité correspond à la population de tous les participants traités (« *APaT [all Participants as Treated] population* »), qui ont été inclus au moins 26 semaines avant la date de cut-off

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

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

- Pembrolizumab 200 mg le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines en association au

cisplatine 80 mg/m^2 IV le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines jusqu'à six cycles et 5-FU 800 mg/m^2 IV par jour du Jour 1 au Jour 5 de chaque cycle de trois semaines, ou selon la norme locale pour l'administration de 5-FU.

- Placebo le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines en association au cisplatine 80 mg/m^2 IV le Jour 1 de chaque cycle de trois semaines jusqu'à six cycles et 5-FU 800 mg/m^2 IV par jour du Jour 1 au Jour 5 de chaque cycle de trois semaines, ou selon la norme locale pour l'administration de 5-FU.

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

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

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS tels qu'évalués par l'investigateur selon RECIST 1.1 dans les populations avec une histologie épidermoïde, CPS ≥ 10, et chez tous les patients. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS et de la PFS pour toutes les populations pré-définies de l'étude. Chez tous les patients randomisés dans le groupe pembrolizumab en association à une chimiothérapie, par rapport à la chimiothérapie, le HR de l'OS était de 0,73 (IC 95 %, 0,62 - 0,86) et le HR de la PFS était de 0,65 (IC 95 %, 0,55 - 0,76). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la durée de réponse, tel qu'évalués par l'investigateur selon RECIST 1.1. Le Tableau 45 résume les critères clés d'efficacité de l'analyse pré-définie dans KEYNOTE-590, réalisée après un suivi médian de 13,5 mois (de 0,5 à 32,7 mois) chez les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 10. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS sont présentées dans les Figures 42 et 43.

Tableau 45 : Résultats d'efficacité pour pembrolizumab plus chimiothérapie dans KEYNOTE-590 avec expression de PD-L1 (CPS ≥ 10)

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

* Cisplatine et 5-FU
† Sur la base de l'estimation de Kaplan Meier
‡ Sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
§ Valeur de p unilatérale sur la base du test de log-rank stratifié par région géographique (Asie versus le Reste du Monde) et histologie de la tumeur (Adénocarcinome versus Carcinome Epidermoïde) et indice de performance ECOG (0 versus 1)
¶ Évalué par l'investigateur selon RECIST 1.1

Valeur de p unilatérale pour les tests. H0 : différence en % = 0 versus H1 : différence en % > 0
Þ Meilleure réponse objective telle que réponse complète confirmée ou réponse partielle

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

Figure 42 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-590 avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 10 %)

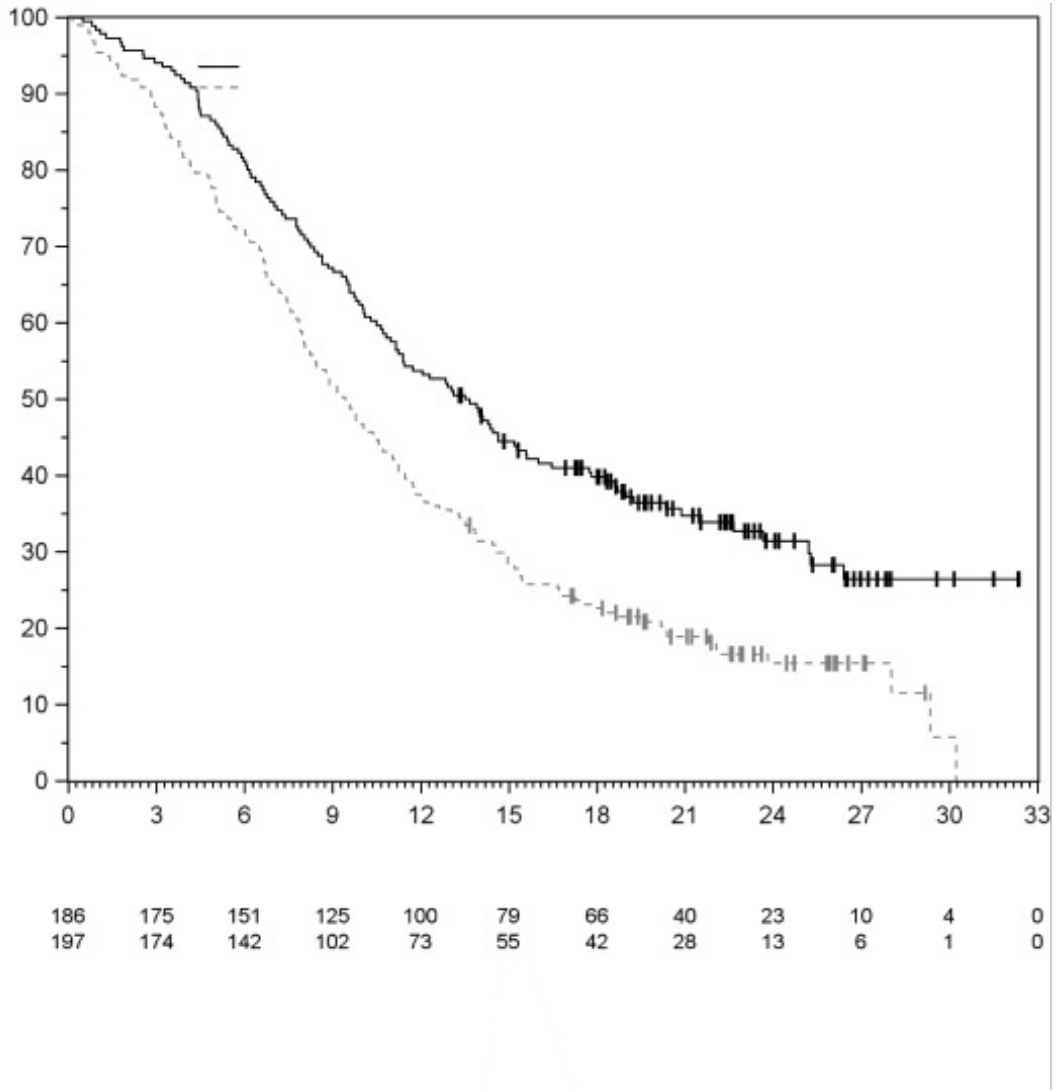
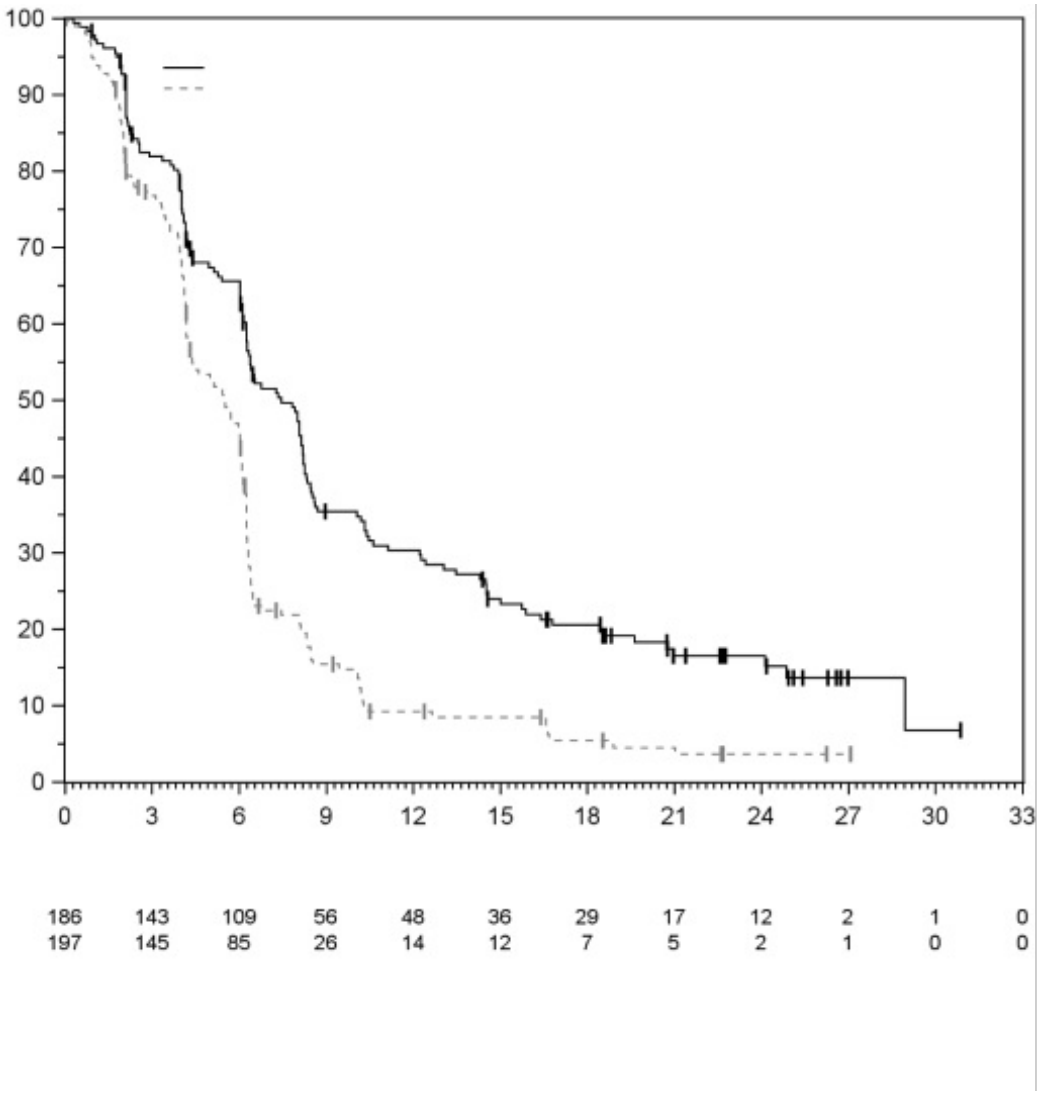


Figure 43 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-590 avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 10 %)



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

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

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/m^2 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/m^2 **ou** épirubicine 90 mg/m^2 toutes les 3 semaines le Jour 1 des cycles 5-8 du schéma thérapeutique **et**
- Cyclophosphamide 600 mg/m^2 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, récidive 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 : âge médian de 49 ans (de 22 à 80) ; 11 % âgés 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 pCR et d'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, récidive locale ou à distance, deuxième tumeur maligne primitive ou décès quelle qu'en soit la cause. Un critère secondaire d'évaluation de l'efficacité était l'OS.

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la différence de taux de pCR lors de son analyse primaire prédéfinie (n = 602), les taux de pCR étaient de 64,8 % (IC 95 % : 59,9 % - 69,5 %) dans le bras pembrolizumab et 51,2 % (IC 95 % : 44,1 % - 58,3 %) dans le bras placebo, avec une différence de traitement de 13,6 % (IC 95 % : 5,4 % - 21,8 % ; valeur de p 0,00055). L'étude a également démontré une amélioration statistiquement significative de l'EFS lors de son analyse intermédiaire prédéfinie (durée de suivi médiane pour tous les patients de 37,8 mois (de 2,7 à 48,0 mois), un HR = 0,63 (IC 95 % : 0,48 – 0,82, valeur de p 0,00031)). A la durée de suivi médiane pour tous les patients de 73,1 mois (de 2,7 à 83,9 mois), l'étude a également démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS.

Les résultats rapportés lors de l'analyse finale prédéfinie de la pCR (n = 1002) et les critères clés d'efficacité de l'analyse intermédiaire prédéfinie pour l'EFS et l'OS à la durée de suivi médiane pour tous les patients de 73,1 mois (de 2,7 à 83,9 mois) sont résumés dans le Tableau 46. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'EFS et l'OS sont représentées en Figures 44 et 45.

Tableau 46 : 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	159 (20,3 %)	114 (29,2 %)
Hazard ratio (IC 95 %)¶	0,65 (0,51 ; 0,83)	
OSÞ	**n = 784**	**n = 390**
Nombre (%) de patients avec événement	115 (14,7 %)	85 (21,8 %)
Hazard ratio (IC 95 %)¶	0,66 (0,50 ; 0,87)	
Valeur p#	0,00150	

* Sur la base d'une analyse finale prédéfinie de la pCR (par rapport à un niveau de significativité de 0,0028)
† Basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par statut ganglionnaire, taille de la tumeur, et choix du carboplatine
‡ Valeur de p unilatérale pour les tests. H0 : différence en % = 0 versus H1 : différence en % > 0
¶ Basé sur le modèle de régression de Cox avec la méthode d'Efron pour gérer les ex-aequo avec traitement comme covariable stratifiée par statut ganglionnaire, taille de la tumeur, et choix du carboplatine
Þ Sur la base d'une analyse intermédiaire prédéfinie de l'OS (par rapport à un niveau de significativité de 0,00503)
Valeur de p unilatérale sur la base du test du log rank stratifié par statut ganglionnaire, taille de la tumeur, et choix du carboplatine

Figure 44 : Courbe de Kaplan Meier pour la survie sans événement par bras de traitement dans KEYNOTE-522 (population en intention de traiter)

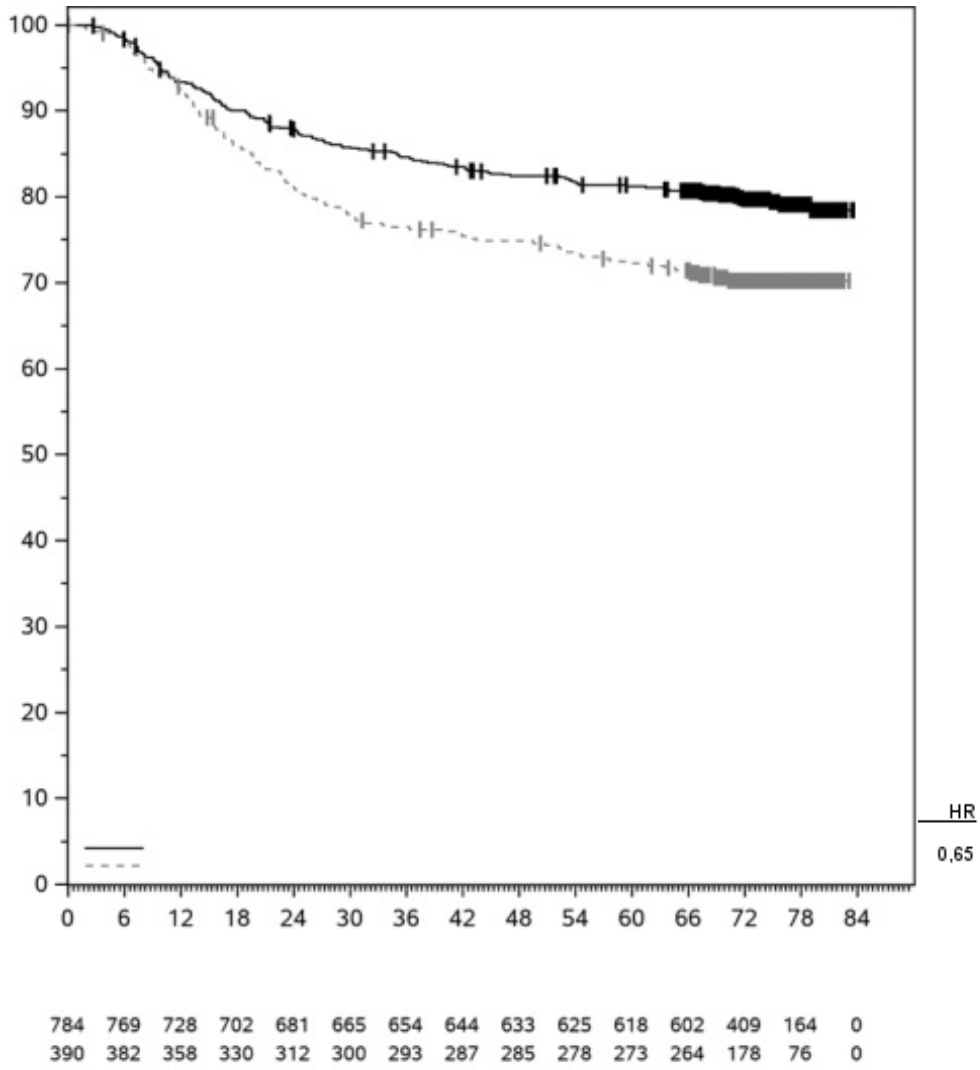
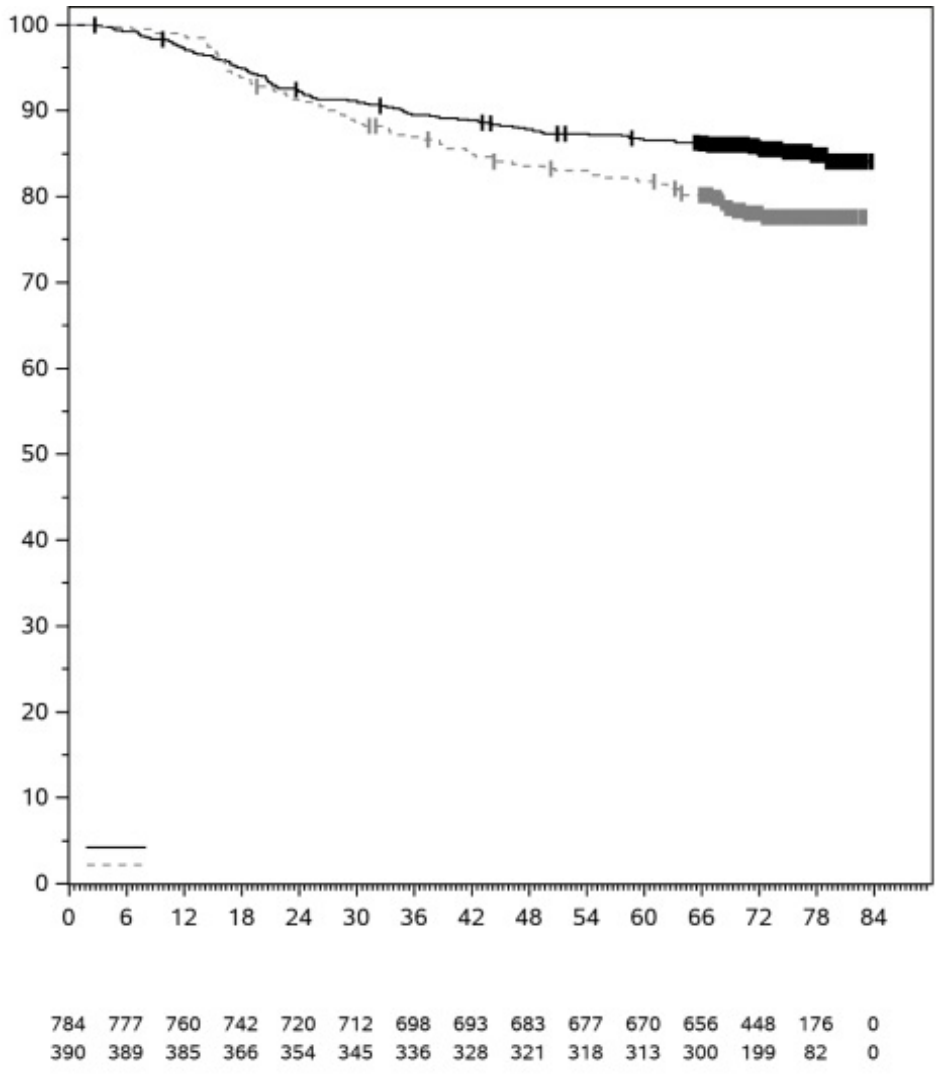


Figure 45 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-522 (population en intention de traiter)



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

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

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

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

Parmi les 847 patients randomisés de l'étude KEYNOTE-355, 636 (75 %) avaient des tumeurs qui exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 1 et 323 (38 %) avaient une expression tumorale de PD-L1 avec un CPS ≥ 10. Le statut PD-L1 a été déterminé à l'aide du test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Les caractéristiques à l'inclusion de ces 323 patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 10 comprenaient : âge médian de 53 ans (de 22 à 83 ans), 20 % âgés de 65 ans ou plus ; 100 % de femmes ; 69 % de type Caucasien, 20 % de type Asiatique et 5 % de type Noir ; un statut de

performance ECOG de 0 (61 %) et 1(39 %) ; 67 % étaient en post-ménopause ; 3 % avaient des antécédents de métastases cérébrales ; et 20 % présentaient un intervalle sans maladie < 12 mois.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS telle qu'évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1 et l'OS. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la durée de réponse, tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la PFS lors de son analyse intermédiaire prédéfinie (HR 0,65 ; IC 95 % 0,49-0,86; valeur de p 0,0012) et de l'OS lors de l'analyse finale chez les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 10, randomisés dans le bras pembrolizumab en association avec la chimiothérapie par rapport au placebo en association avec la chimiothérapie. Le Tableau 47 résume les critères clés d'efficacité et les Figures 46 et 47 représentent les courbes de Kaplan-Meier pour la PFS et l'OS, basées sur l'analyse finale avec un temps de suivi médian de 20,2 mois (intervalle : 0,3 à 53,1 mois) pour les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 10.

Tableau 47 : Résultats d'efficacité chez les patients avec CPS ≥ 10 dans KEYNOTE-355

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

* Chimiothérapie : paclitaxel, nab-paclitaxel, ou gemcitabine et carboplatine
† Évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1
‡ Basé sur le modèle de régression de Cox avec la méthode d'Efron pour gérer les ex-aequo avec traitement comme covariable stratifiée par chimiothérapie dans l'étude (taxane vs. gemcitabine et carboplatine) et traitement antérieur par une chimiothérapie de la même classe au stade néoadjuvant (oui vs. non)
§ Valeur de p nominale sur la base du test de log-rank stratifié par chimiothérapie dans l'étude (taxane vs gemcitabine et carboplatine) et traitement antérieur par une chimiothérapie de la même classe au stade néoadjuvant (oui vs. non). Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie de la PFS (durée de suivi médiane de 19,2 mois), une supériorité statistiquement significative a été atteinte pour la PFS en comparant pembrolizumab/chimiothérapie avec placebo/chimiothérapie Valeur de p de 0,0012.
¶ Valeur de p unilatérale basée sur un test du log-rank stratifié par chimiothérapie dans l'étude (taxane vs gemcitabine et carboplatine) et traitement antérieur par une chimiothérapie de la même classe au stade néoadjuvant (oui vs non). Les résultats de l'OS ont atteint la limite d'efficacité prédéfinie de 0,0113 pour la significativité statistique.
# A partir de la méthode du produit limite (Kaplan-Meier) pour les données censurées
+ Indique qu'il n'y a pas de maladie évolutive au moment de la dernière évaluation de la maladie

Figure 46 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 10 %) dans KEYNOTE-355

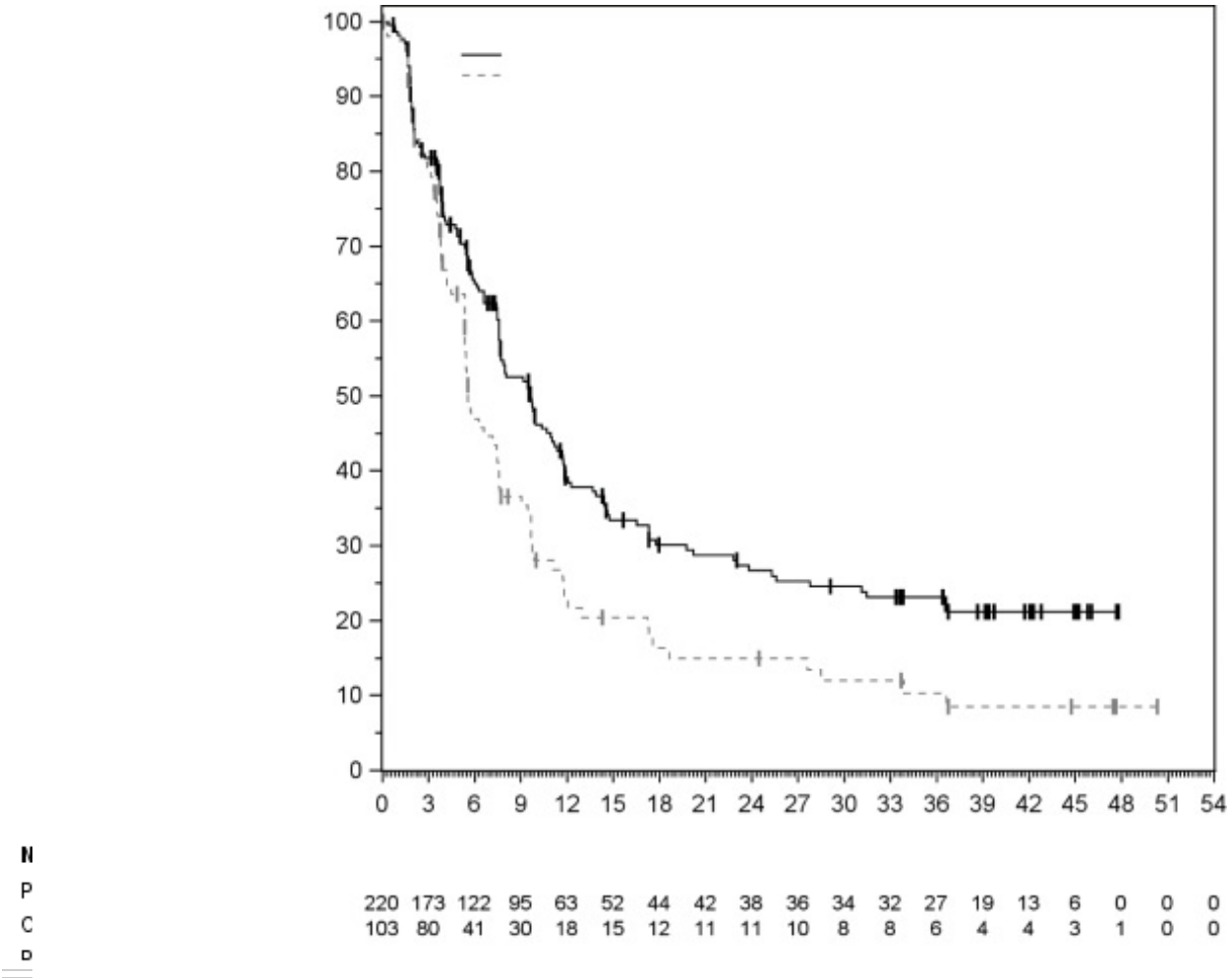
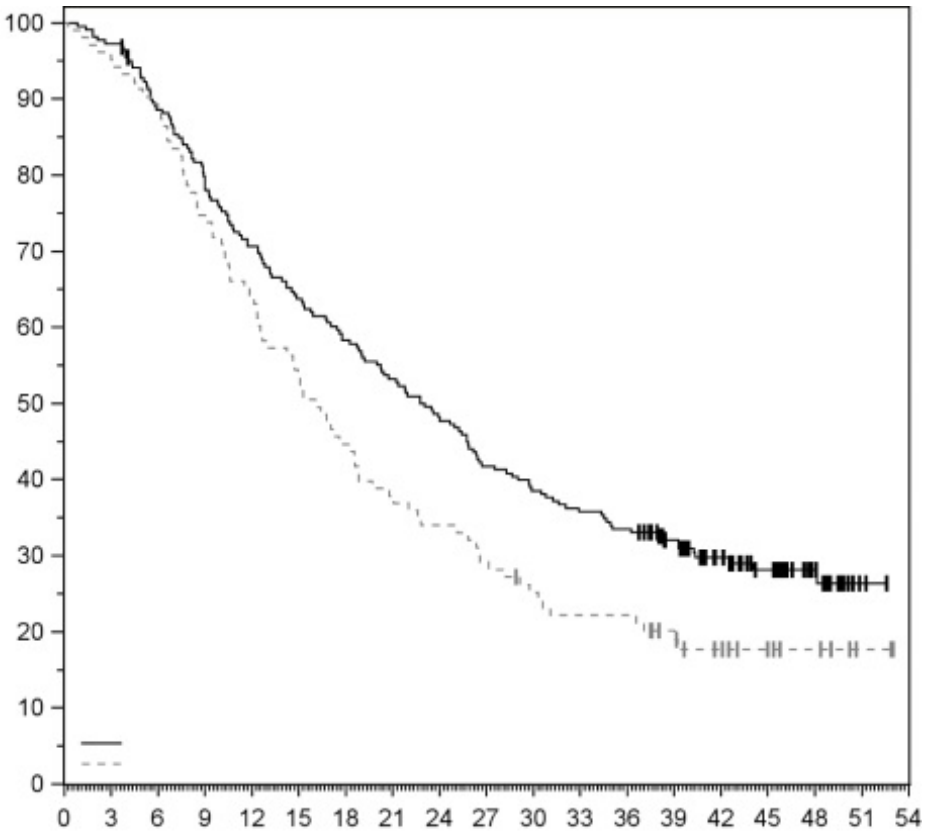


Figure 47 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 10 %) dans KEYNOTE-355



Cancer de l'endomètre

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

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

- Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines, paclitaxel 175 mg/m^2 et carboplatine ASC 5 mg/mL/min pendant 6 cycles, puis pembrolizumab 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à 14 cycles.
- Placebo toutes les 3 semaines, paclitaxel 175 mg/m^2 et carboplatine ASC 5 mg/mL/min pendant 6 cycles, puis placebo toutes les 6 semaines jusqu'à 14 cycles.

Tous les médicaments à l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse le Jour 1 de chaque cycle de traitement. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou un maximum de 20 cycles (jusqu'à environ 24 mois). Les patientes atteintes d'une maladie mesurable présentant une maladie stable ou une réponse partielle définie par RECIST à la fin du cycle 6 ont été autorisées à continuer de recevoir du paclitaxel et du carboplatine avec pembrolizumab ou placebo pendant 10 cycles au maximum tel que déterminé par l'investigateur. L'évaluation du statut tumoral a été réalisée toutes les 9 semaines pendant les 9 premiers mois, puis toutes les 12 semaines par la suite.

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

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

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

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la PFS telle qu'évaluée par l'investigateur selon RECIST 1.1 dans les populations dMMR et pMMR. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluaient l'OS, l'ORR et la durée de réponse dans les populations dMMR et pMMR. L'étude a démontré des améliorations statistiquement significatives de la PFS chez les patientes randomisées dans le bras pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport au placebo en association à la chimiothérapie dans les populations dMMR et pMMR. La durée médiane de suivi était de 13,6 mois (intervalle : 0,6 à 39,4 mois) et de 8,7 mois (intervalle : 0,1 à 37,2 mois) à la fois dans les populations dMMR et pMMR, respectivement. Le critère d'évaluation de l'OS n'a pas été formellement évalué dans le cadre du contrôle de multiplicité. Les résultats de l'OS n'étaient pas matures. Les résultats d'efficacité par statut MMR sont résumés dans le Tableau 48. Les courbes de Kaplan-Meier pour la PFS par statut MMR sont présentées dans les Figures 48 et 49, respectivement.

Tableau 48 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

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

* Chimiothérapie (paclitaxel et carboplatine)
† Sur la base du modèle Cox proportional hazard stratifié
‡ Valeur de p unilatérale sur la base du test de Log rank stratifié (par rapport à une limite alpha de 0,00207 pour dMMR et 0,00116 pour pMMR)
¶ Réponse : Meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées
NA = non atteint

Figure 48 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans KEYNOTE-868 (NRG-GY018) dans la population dMMR

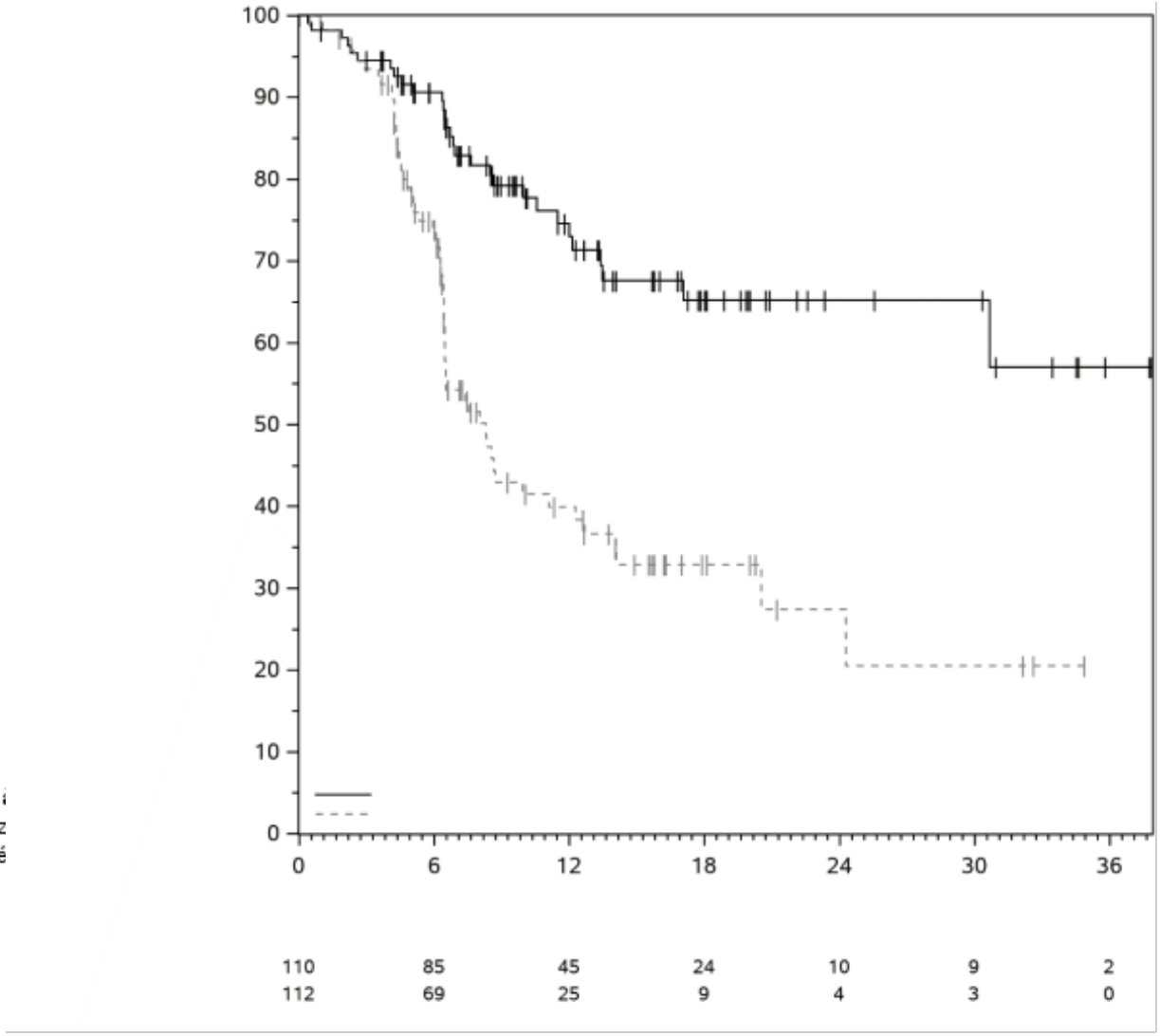
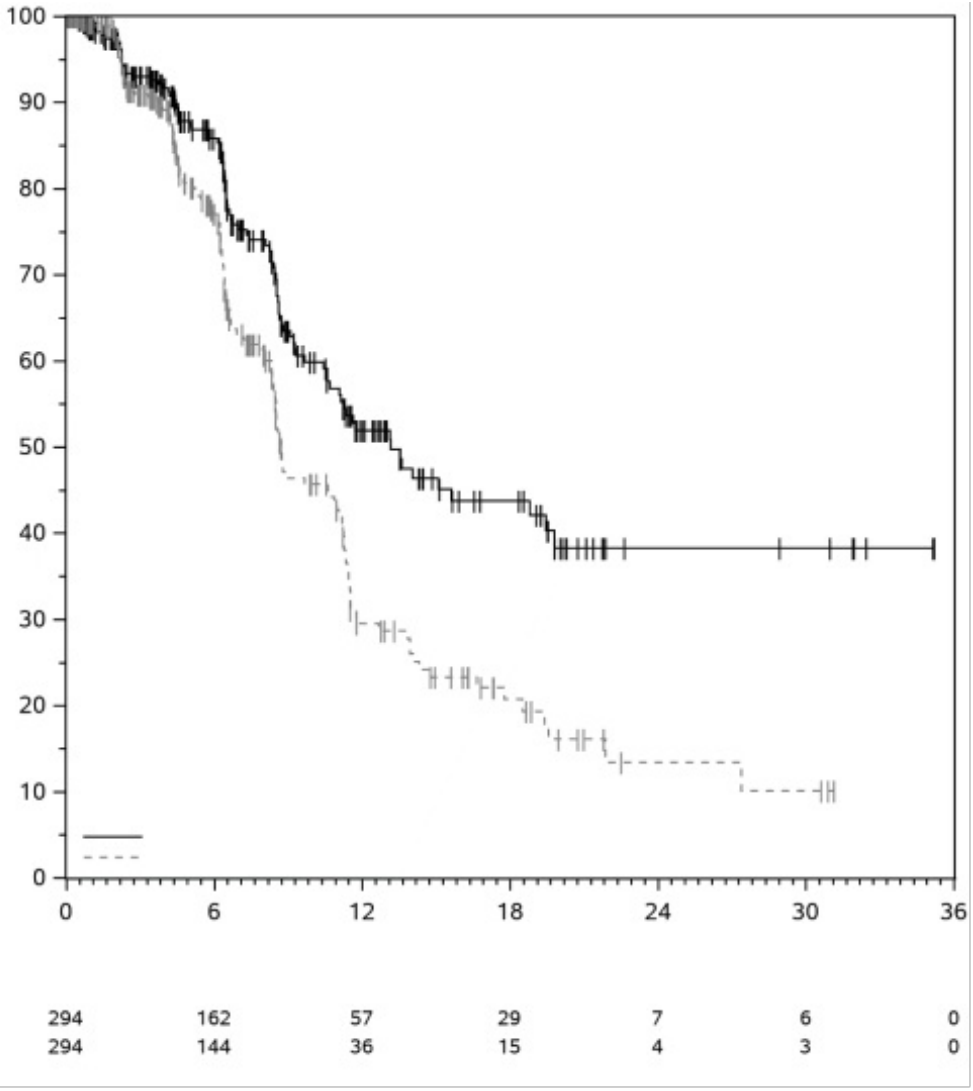


Figure 49 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans KEYNOTE-868 (NRG-GY018) dans la population pMMR

bre
roliz
othé



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

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

- pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines par voie intraveineuse en association au lenvatinib 20 mg par voie orale, une fois par jour.
- au choix de l'investigateur composé soit de doxorubicine 60 mg/m^2 toutes les 3 semaines, soit de paclitaxel 80 mg/m^2 par semaine, 3 semaines de traitement/1 semaine d'arrêt .

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

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

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS (tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluait l'ORR, tels qu'évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante utilisant RECIST 1.1. Lors de l'analyse intermédiaire pré-définie avec un suivi médian de 11,4 mois (de 0,3 à 26,9 mois), l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS et de la PFS. L'analyse finale pré-définie de l'OS avec environ 16 mois de suivi supplémentaire à partir de l'analyse intermédiaire (durée de suivi médiane globale de 14,7 mois [de 0,3 à 43,0 mois]) a été réalisée sans ajustement de multiplicité. Les résultats d'efficacité par sous-groupes MMR étaient concordants avec les résultats globaux de l'étude. Les résultats de la PFS, de l'ORR et de la durée de réponse lors de l'analyse intermédiaire et les résultats de l'OS lors de l'analyse finale sont résumés dans le Tableau 49. Les courbes de Kaplan-Meier pour les analyses finales de l'OS et intermédiaires de la PFS sont présentées dans les Figures 50 et 51, respectivement.

Tableau 49 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-775

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

* Doxorubicine ou Paclitaxel
† Sur la base du modèle Cox regression stratifié
Þ Valeur de p nominale unilatérale pour l'analyse finale basée sur un test de Log rank stratifié. Lors de l'analyse intermédiaire pré-définie de l'OS avec un suivi médian de 11,4 mois (de 0,3 à 26,9 mois), une supériorité statistiquement significative a été obtenue pour l'OS en comparant l'association de pembrolizumab et lenvatinib à la chimiothérapie (HR : 0,62 ; [IC 95 % : 0,51-0,75] ; Valeur de p < 0,0001)
ß Lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie
‡ Valeur de p unilatérale sur la base du test de Log rank stratifié
§ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées
¶ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par statut MMR, statut de performance ECOG, région géographique et antécédents de radiothérapie pelvienne
# Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

Figure 50 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-775 (population en intention de traiter)

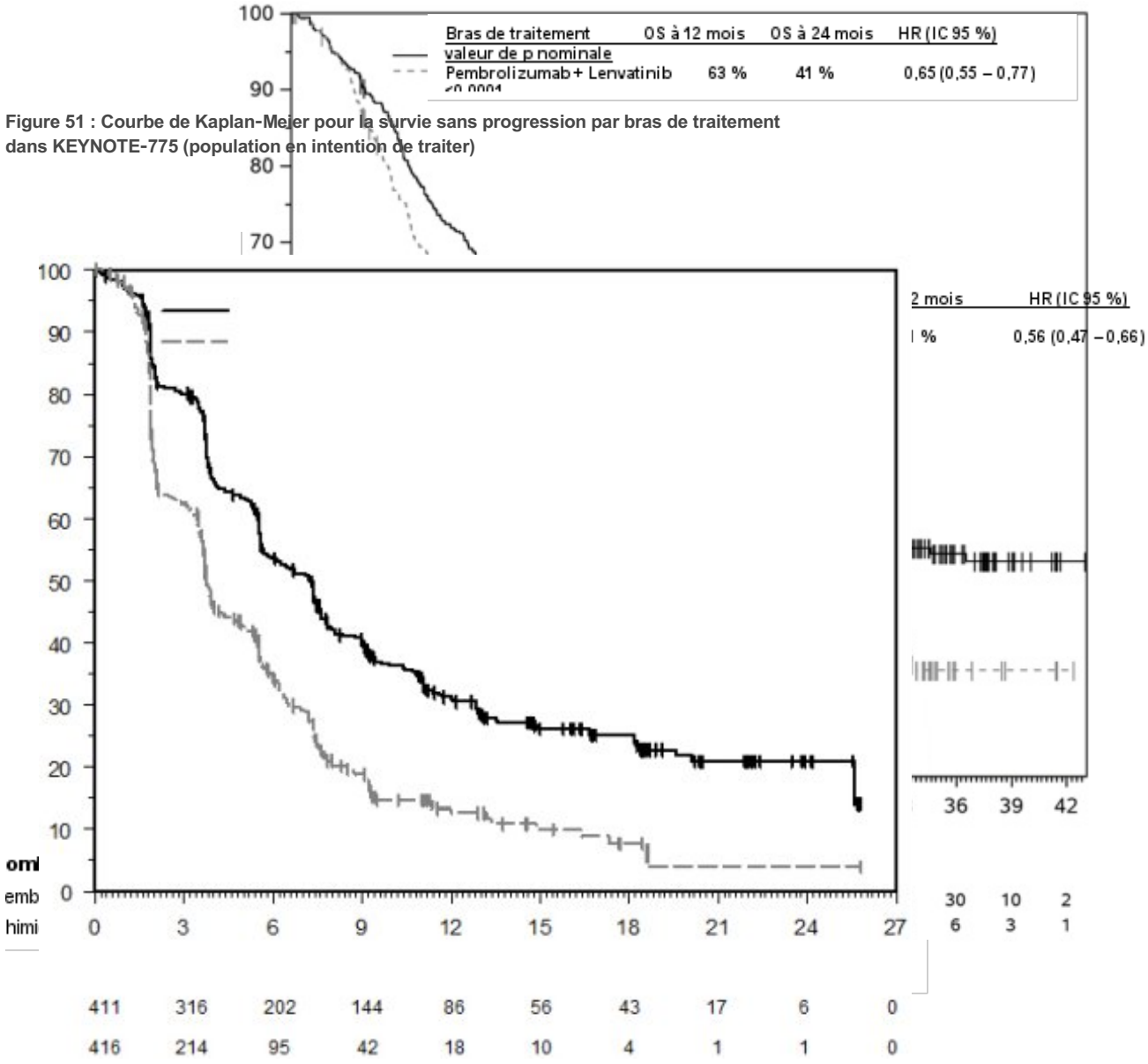


Figure 51 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-775 (population en intention de traiter)

Cancer du col de l'utérus

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

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

- Pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines (5 cycles) en association au cisplatine 40 mg/m^2 IV une fois par semaine (5 cycles, une sixième perfusion optionnelle peut être administrée selon la pratique locale) et une radiothérapie (EBRT suivie d'une BT), suivie de pembrolizumab 400 mg IV toutes les 6 semaines (15 cycles).
- Placebo IV toutes les 3 semaines (5 cycles) en association au cisplatine 40 mg/m^2 IV une fois par semaine (5 cycles, une sixième perfusion optionnelle peut être administrée selon la pratique locale) et une radiothérapie (EBRT suivie d'une BT), suivie d'un placebo IV toutes les 6 semaines (15 cycles).

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

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

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la PFS (telle qu'évaluée par l'investigateur selon RECIST v1.1 ou confirmation histopathologique) et l'OS. L'étude a démontré des améliorations statistiquement significatives de la PFS [0,70 (IC à 95 % 0,55-0,89 ; Valeur de p 0,0020)] issues de la première analyse intermédiaire pré-définie et de l'OS [0,67 (IC à 95 % 0,50-0,90 ; Valeur de p 0,0040)] issues de la deuxième analyse intermédiaire pré-définie dans la population globale chez les patientes randomisées dans le bras pembrolizumab avec une RCT comparé au placebo avec une RCT. Le Tableau 50 résume les principales mesures d'efficacité issues de la deuxième analyse intermédiaire pré-définie chez les patientes atteintes d'une maladie de Stade III-IVA selon FIGO 2014 avec un suivi médian de 26,6 mois (intervalle : 0,9 à 41,7 mois). Les courbes de Kaplan-Meier chez les patientes atteintes d'une maladie de Stade III-IVA selon FIGO 2014 pour l'OS et la PFS basées sur cette analyse sont présentées dans les Figures 52 et 53, respectivement.

Tableau 50 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-A18 chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de Stade III-IVA selon FIGO 2014

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

* Sur la base du modèle Cox proportional hazard non stratifié
RCT = Radiochimiothérapie
NA = non atteint

Figure 52 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-A18 chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de Stade III-IVA selon FIGO 2014

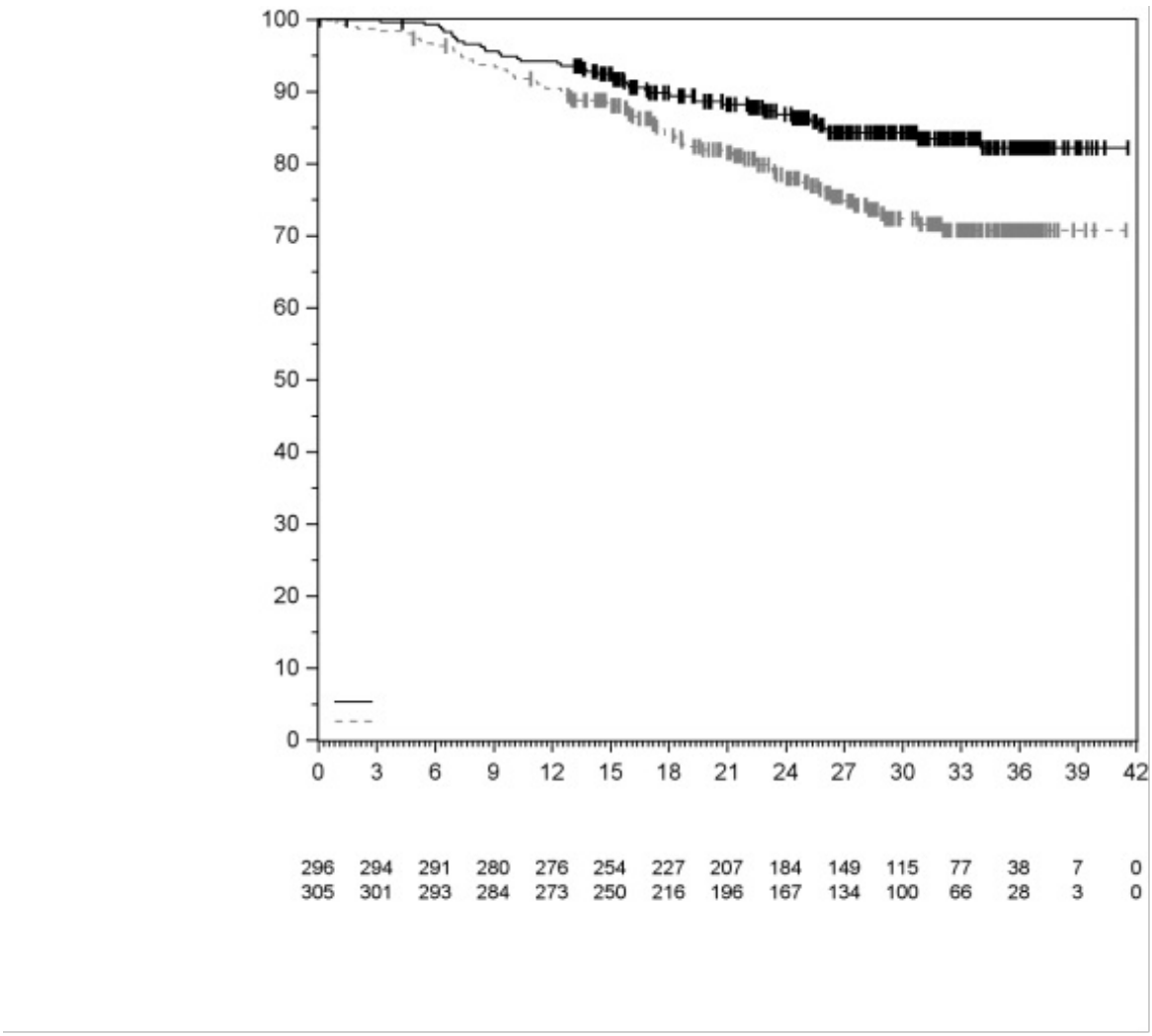
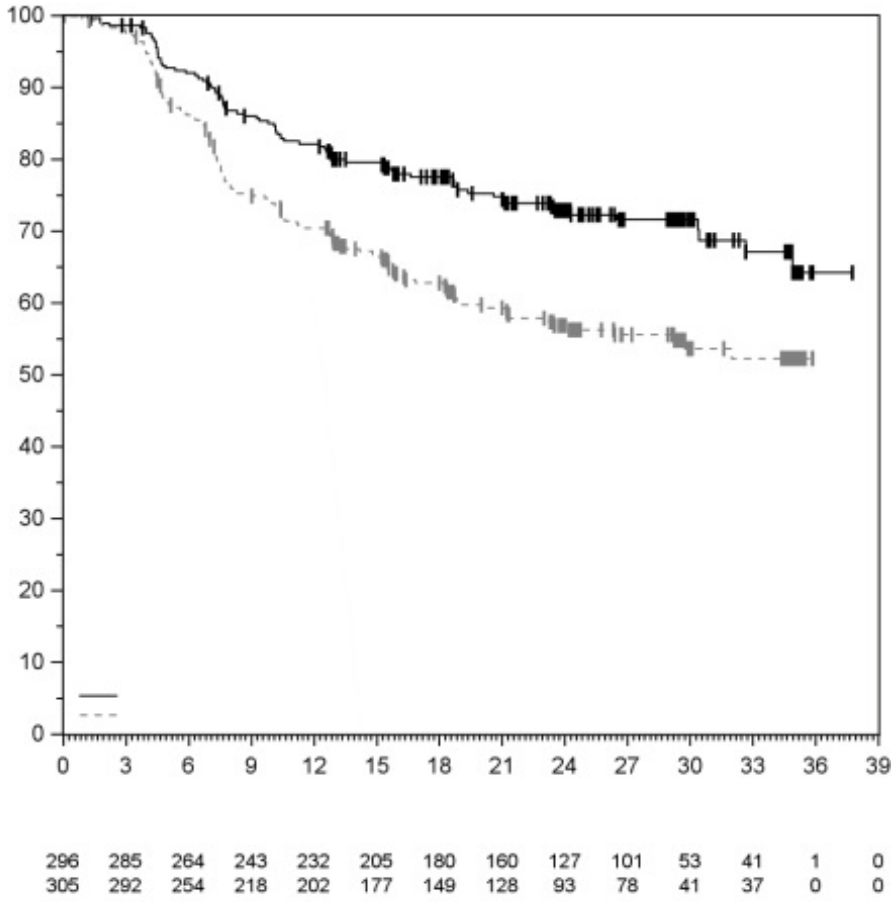


Figure 53 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-A18 chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de Stade III-IVA selon FIGO 2014



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

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

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

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

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

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

Sur les 617 patientes incluses, 548 patientes (89 %) avaient des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 1. Le statut PD-L1 a été déterminé à l'aide du test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Parmi ces 548 patientes incluses avec des tumeurs exprimant PD-L1, 273 patientes ont été randomisées pour

recevoir pembrolizumab en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, et 275 patientes ont été randomisées pour recevoir un placebo en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab. Les caractéristiques à l'inclusion de ces 548 patientes comprenaient : âge médian de 51 ans (intervalle : 22 à 82), 16 % âgés de 65 ans ou plus ; 59 % de type Caucasien, 18 % de type Asiatique et 1 % de type Noir ; 37 % de type Hispanique ou Latino-Américain ; 56 % et 43 % avaient respectivement un statut de performance ECOG de 0 ou 1 ; 63 % ont reçu du bevacizumab comme traitement à l'étude ; 21 % présentaient un adénocarcinome et 5 % présentaient une histologie adénosquameuse ; pour les patientes atteintes d'une maladie persistante ou récidivante avec ou sans métastases à distance, 39 % n'avaient reçu qu'une chimioradiothérapie antérieure et 17 % avaient reçu une chimioradiothérapie antérieure et une chirurgie.

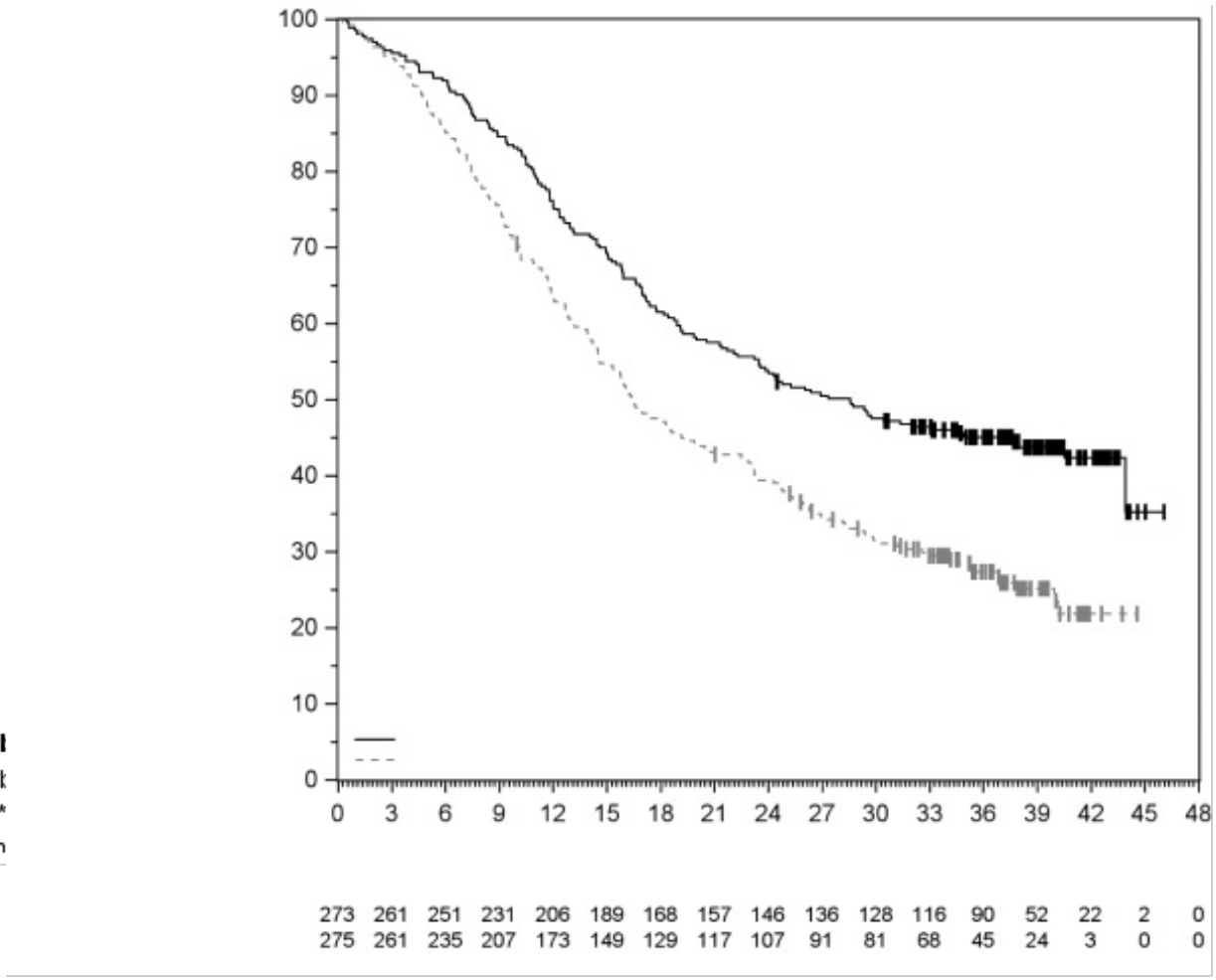
Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS telles qu'évaluées par l'investigateur selon RECIST v1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'ORR et la durée de réponse, telles qu'évaluées par l'investigateur selon RECIST v1.1. Lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie, l'étude a démontré des améliorations statistiquement significatives de l'OS (HR 0,64 ; IC 95 % 0,50-0,81 ; valeur de p = 0,0001) et de la PFS (HR 0,62 ; IC 95 % 0,50-0,77 ; valeur de p < 0,0001) chez les patientes dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 1, randomisées dans le bras pembrolizumab en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab par rapport au bras placebo en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab. L'étude a également démontré des améliorations statistiquement significatives de l'OS et de la PFS dans la population globale. Le Tableau 51 résume les critères clés d'efficacité chez les patientes dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 1 dans KEYNOTE-826 lors de l'analyse finale avec une durée de suivi médiane de 21,3 mois. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS basées sur l'analyse finale sont présentées dans les Figures 54 et 55.

Tableau 51 : Résultats d'efficacité dans l'étude KEYNOTE-826 pour les patientes avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)

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

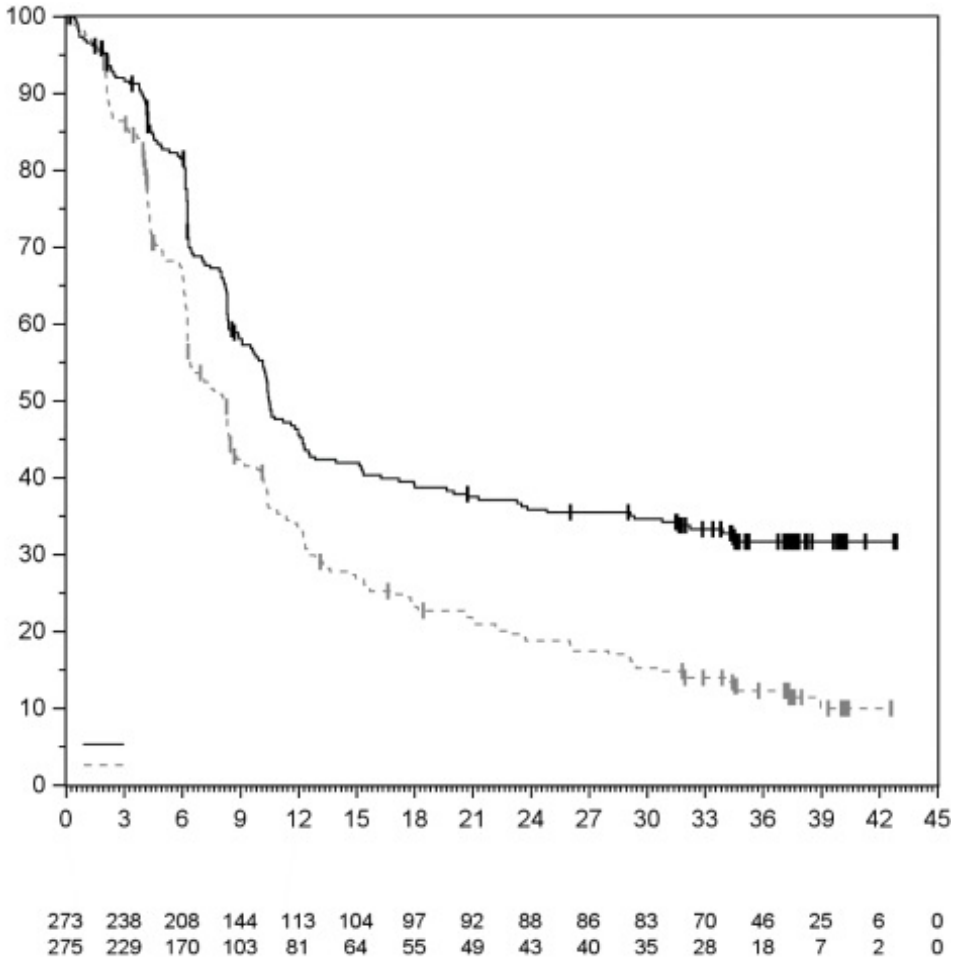
* Chimiothérapie (paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et carboplatine)
† Sur la base du modèle Cox proportional hazard stratifié
‡ Valeur de p nominale sur la base du test de log rank stratifié
¶ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées
\# Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

Figure 54 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement chez les patientes avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1) dans KEYNOTE-826



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

Figure 55 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement chez les patientes avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1) dans KEYNOTE-826



t cisplatine ou paclitaxel et carboplatine) avec ou sans bevacizumab

la jonction oeso-gastrique (JOG)
du traitement en association chez les patients naïfs de traitement atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la
ent avancé non résécable ou métastatique, HER-2 positif

L'efficacité du pembrolizumab en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, a été étudiée dans KEYNOTE-811, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo ayant inclus 698 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG avancé HER-2 positif, quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1, qui n'avaient pas reçu préalablement de traitement systémique pour la maladie métastatique. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédant le traitement ou dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles.
La randomisation a été stratifiée selon l'expression de PD-L1 (CPS ≥ 1 ou < 1), la chimiothérapie (5-FU avec cisplatine [FP] ou capécitabine avec oxaliplatine [CAPOX]) et la région géographique (Europe/Israël/Amérique du Nord/Australie, Asie ou Reste du Monde). Les patients ont été randomisés (1:1) dans l'un des bras de traitement suivants ; tous les médicaments à l'étude, à l'exception de la capécitabine orale, ont été administrés en perfusion intraveineuse pour chaque cycle de traitement de 3 semaines :

- Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg lors de la première perfusion et 6 mg/kg lors des cycles ultérieurs, suivis au choix de l'investigateur d'une association de chimiothérapie de cisplatine 80 mg/m^2 jusqu'à 6 cycles et 5-FU 800 mg/m^2/jour pendant 5 jours (FP) ou oxaliplatine 130 mg/m^2 jusqu'à 6-8 cycles et capécitabine 1 000 mg/m^2 2 fois par jour pendant 14 jours (CAPOX). Pembrolizumab a été administré avant le trastuzumab et la chimiothérapie au Jour 1 de chaque cycle.
- Placebo, trastuzumab 8 mg/kg lors de la première perfusion et 6 mg/kg lors des cycles ultérieurs, suivis au choix de l'investigateur d'une association de chimiothérapie de cisplatine 80 mg/m^2 jusqu'à 6 cycles et 5-FU 800 mg/m^2/jour pendant 5 jours (FP) ou oxaliplatine 130 mg/m^2 jusqu'à 6-8 cycles et capécitabine 1 000 mg/m^2 2 fois par jour pendant 14 jours (CAPOX). Le placebo a été administré avant le trastuzumab et la chimiothérapie au Jour 1 de chaque cycle.

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

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

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

Le Tableau 52 résume les principaux résultats d'efficacité lors de la deuxième analyse intermédiaire pour le sous-groupe prédéfini de patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 1 et les Figures 56 et 57 montrent les courbes de Kaplan Meier pour la PFS et l'OS.

Tableau 52 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-811 pour les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)

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

* Sur la base du modèle Cox proportional hazard non stratifié
† Valeur de p nominale sur la base du test de Log rank non stratifié; aucun test formel n'a été réalisé chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1).
‡ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées
# Valeur de p nominale sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen non stratifiée; aucun test formel n'a été réalisé chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1).
¶ Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

Figure 56 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1) dans KEYNOTE-811

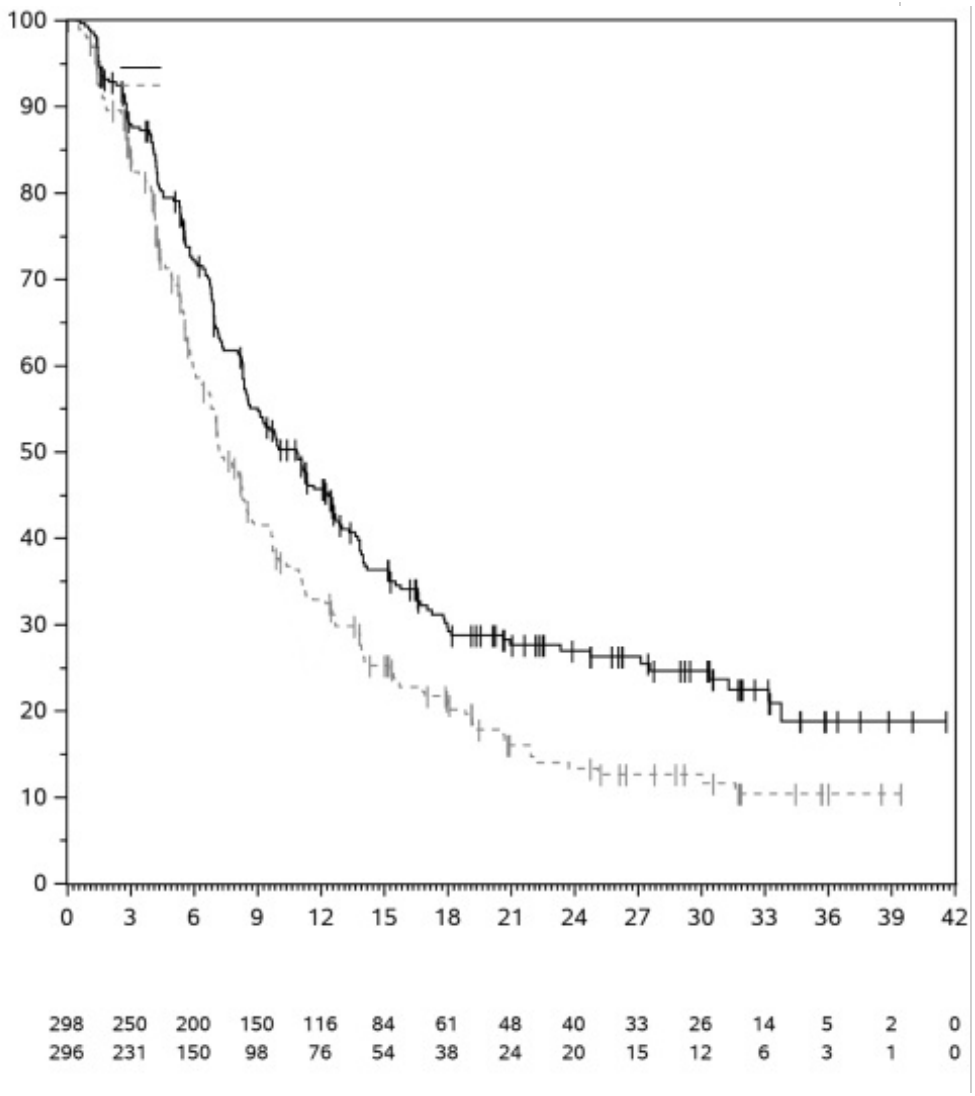
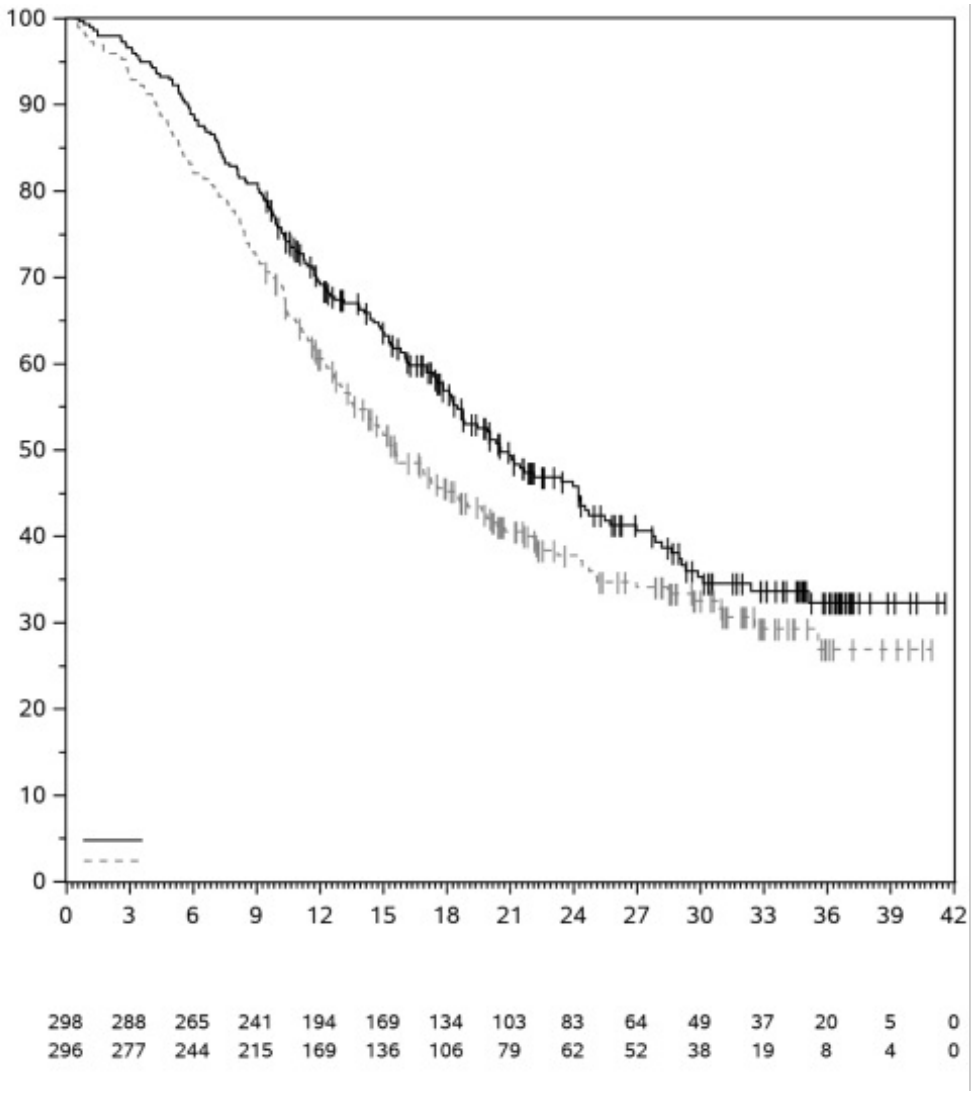


Figure 57 : Co plan-Meier pour la survie globale par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1) dans KEYNOT

Survie sans progression (%)



KEYNOTE-859 : É *trôlée du traitement en association chez les patients naïfs de traitement atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gast* *alement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif*

L'efficacité du pem ab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, a été étudiée dans KEYNOTE-859, une étude mu ue, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo ayant inclus 1 579 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la ncé HER-2 négatif, quel que soit le statut d'expression de PD-L1, qui n'avaient pas reçu préalablement de traitement systémique pour la métastatique. Un traitement néoadjuvant et/ou adjuvant antérieur était autorisé s'il était terminé au moins 6 mois avant la randomisation. Les atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédant le traitement, un état clinique qui né un traitement immunosuppresseur ou les patients ayant reçu un traitement antérieur par des inhibiteurs de points de contrôle immunitai t inéligibles.

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

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

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

Bras de traitement	OS à 12 mois	OS à 18 mois	HR (IC 95 %)
valeur de p			
Pembrolizumab + SOC	69,2 %	56,9 %	0,79

Le traitement par pembrolizumab et chimiothérapie ou placebo et chimiothérapie a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST e en aveugle par une revue centralisée i ou un maximum de 24 mois. Une éval réalisée toutes les 6 semaines.

Pembrolizumab + SOC
SOC

Par
dét
CPS
33,
YNOTE-859, 1 235 (78 %) avaient des tumeurs qui exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 1. Le statut PD-L1 a été
HC 22C3 pharmDx. Les caractéristiques à l'inclusion des 1 235 patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un
ian de 62 ans (intervalle : 24 à 86), 40 % âgés de 65 ans ou plus ; 70,4 % d'hommes ; 55,5 % de type Caucasien,
ut de performance ECOG de 0 (36,5 %) et 1 (63,5 %). Quatre-vingt-seize pour cent des patients avaient une maladie métastatique (stade IV) et 4 % avaient une maladie localement avancée non résécable. Cinq pour cent (n = 66) avaient des tumeurs qui étaient MSI-H. Quatre-vingt-six pour cent des patients ont reçu CAPOX.

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

L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS (HR 0,78 ; IC 95 % : 0,70-0,87 ; valeur de p < 0,0001), de la PFS (HR 0,76 ; IC 95 % : 0,67-0,85 ; valeur de p < 0,0001) et de l'ORR (51 % [IC 95 % : 47,7-54,8] vs. 42 % [IC 95 % : 38,5-45,5] ; valeur de p 0,00009) pour les patients randomisés dans pembrolizumab en association à une chimiothérapie par rapport au placebo en association à une chimiothérapie dans la population globale. La durée médiane de suivi était de 12 mois (intervalle : 0,1 à 45,9 mois). Le Tableau 53 résume les principaux résultats d'efficacité pour le sous-groupe prédéfini de patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 1 et les Figures 58 et 59 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS.

Tableau 53 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-859 pour les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)

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

* Sur la base des estimations de Kaplan-Meier
† Sur la base du modèle Cox proportional hazard stratifié
‡ Valeur de p nominale sur la base du test de log rank stratifié
§ Réponse : meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées
¶ Valeur de p nominale sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée

Figure 58 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1) dans KEYNOTE-859

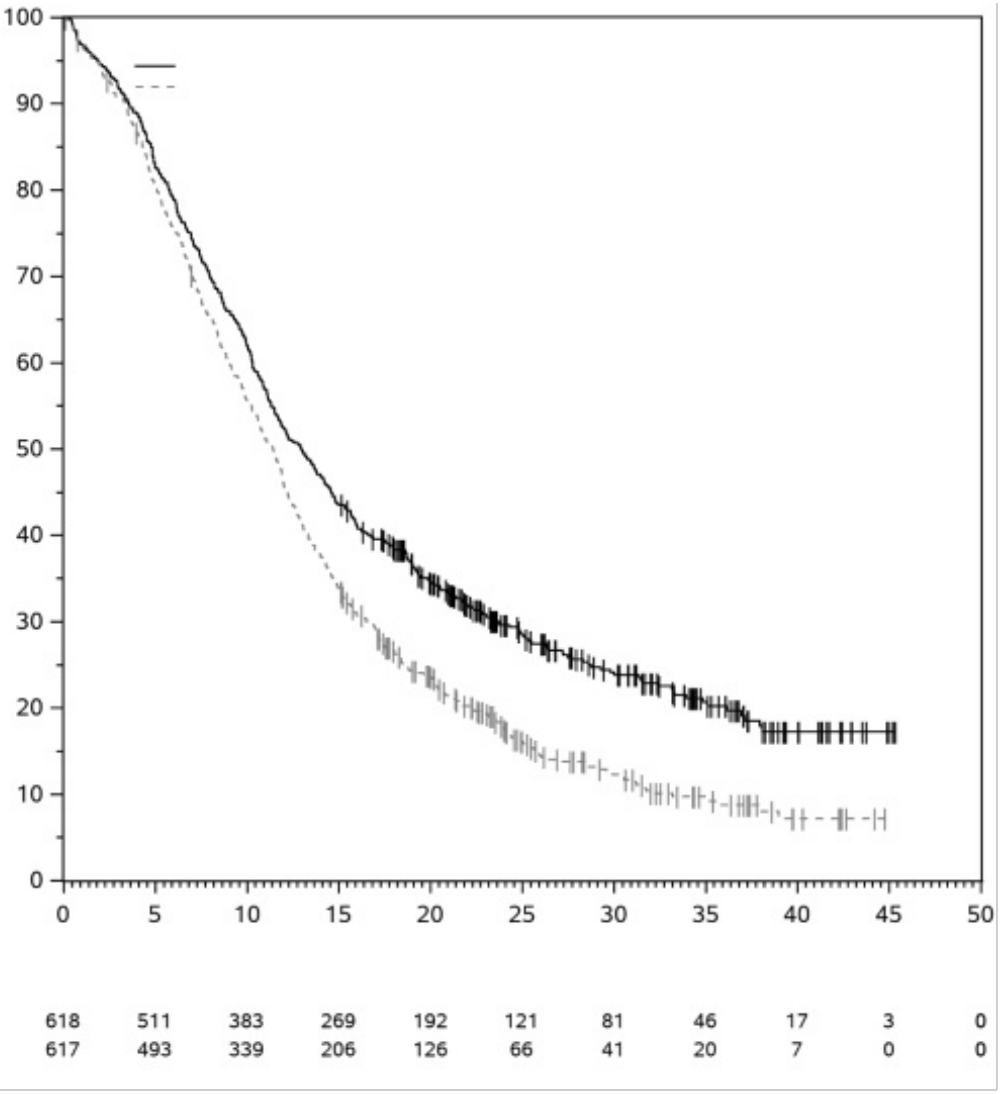
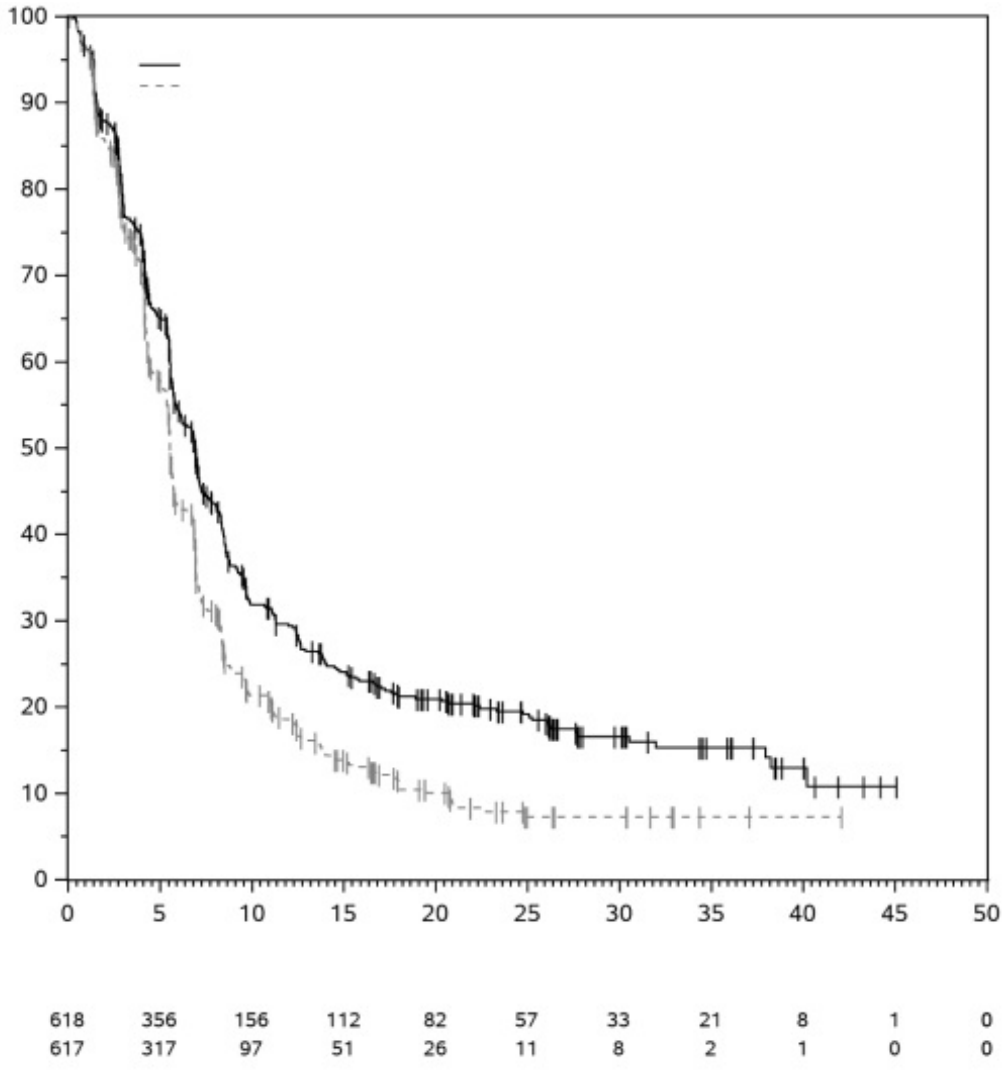


Figure 59 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement chez les patients avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1) dans KEYNOTE-859



Une analyse a été réalisée dans KEYNOTE-859 chez les patients dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 1 à < 10 ou CPS ≥ 10 dans les deux bras (voir Tableau 54).

Tableau 54 : Résultat d'efficacité selon l'expression de PD-L1 dans KEYNOTE-859

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

* Hazard ratio (pembrolizumab en association comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle Cox proportional hazard non stratifié
† Hazard ratio (pembrolizumab en association comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle Cox proportional hazard stratifié
§ Réponse : Meilleure réponse objective telle que réponse complète ou partielle confirmées

Carcinome des voies biliaires
KEYNOTE-966 : Étude contrôlée du traitement en association chez les patients atteints d'un CVB localement avancé non résécable ou métastatique

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

- Pembrolizumab 200 mg le Jour 1 plus gemcitabine 1 000 mg/m^2 et cisplatine 25 mg/m^2 le Jour 1 et le Jour 8 toutes les 3 semaines.
- Placebo le Jour 1 plus gemcitabine 1 000 mg/m^2 et cisplatine 25 mg/m^2 le Jour 1 et le Jour 8 toutes les 3 semaines.

Tous les médicaments à l’étude ont été administrés par perfusion intraveineuse. Le traitement a été poursuivi jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Pour le pembrolizumab, le traitement a été poursuivi pendant 35 cycles maximum, soit environ 24 mois. Pour le cisplatine, le traitement pouvait être administré pendant 8 cycles maximum et pour la gemcitabine, le traitement pouvait être poursuivi au-delà de 8 cycles. Une évaluation du statut tumoral était réalisée à l’inclusion, puis toutes les 6 semaines jusqu’à la semaine 54 et ensuite toutes les 12 semaines.
Les caractéristiques de la population de l’étude étaient : âge médian de 64 ans (intervalle : 23 à 85) ; 47 % âgés de 65 ans ou plus ; 52 % d’hommes ; 49 % de type Caucasien ; 46 % de type Asiatique ; statut de performance ECOG de 0 (46 %) et 1 (54 %) ; 31 % des patients avaient des antécédents d'infection par le virus de l'hépatite B et 3 % avaient des antécédents d'infection par le virus de l'hépatite C.
Le critère principal d’évaluation de l’efficacité était l’OS et les critères secondaires d’efficacité étaient la PFS, l’ORR et la DOR tels qu’évalués en aveugle par une revue centralisée indépendante (BICR) utilisant RECIST 1.1. L’étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l’OS lors de l’analyse finale chez les patients randomisés dans le bras pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport au placebo en association à la chimiothérapie. Le Tableau 55 résume les critères clés d’efficacité et les Figures 60 et 61 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour la PFS et l’OS, basées sur l'analyse finale avec un suivi médian de 11,6 mois (intervalle : 0,2 à 37,5 mois).

Tableau 55 : Résultats d’efficacité dans KEYNOTE-966

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

* Sur la base du modèle Cox proportional hazard stratifié
† Valeur de p unilatérale sur la base du test de Log rank stratifié. Le résultat de l'OS a atteint le niveau de significativité unilatérale prédéfinie de 0,0200
‡ Valeur de p unilatérale sur la base du test de Log rank stratifié. Le résultat de la PFS n'a pas atteint le niveau de significativité unilatérale prédéfinie de 0,0125
α Valeur de p unilatérale sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée. Le résultat de l'ORR n'a pas atteint le niveau de significativité unilatérale prédéfinie de 0,0125
§ Sur la base de patients avec une réponse objective qui est une réponse complète ou partielle confirmée
¶ Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

Figure 60 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-966 (population en intention de traiter)

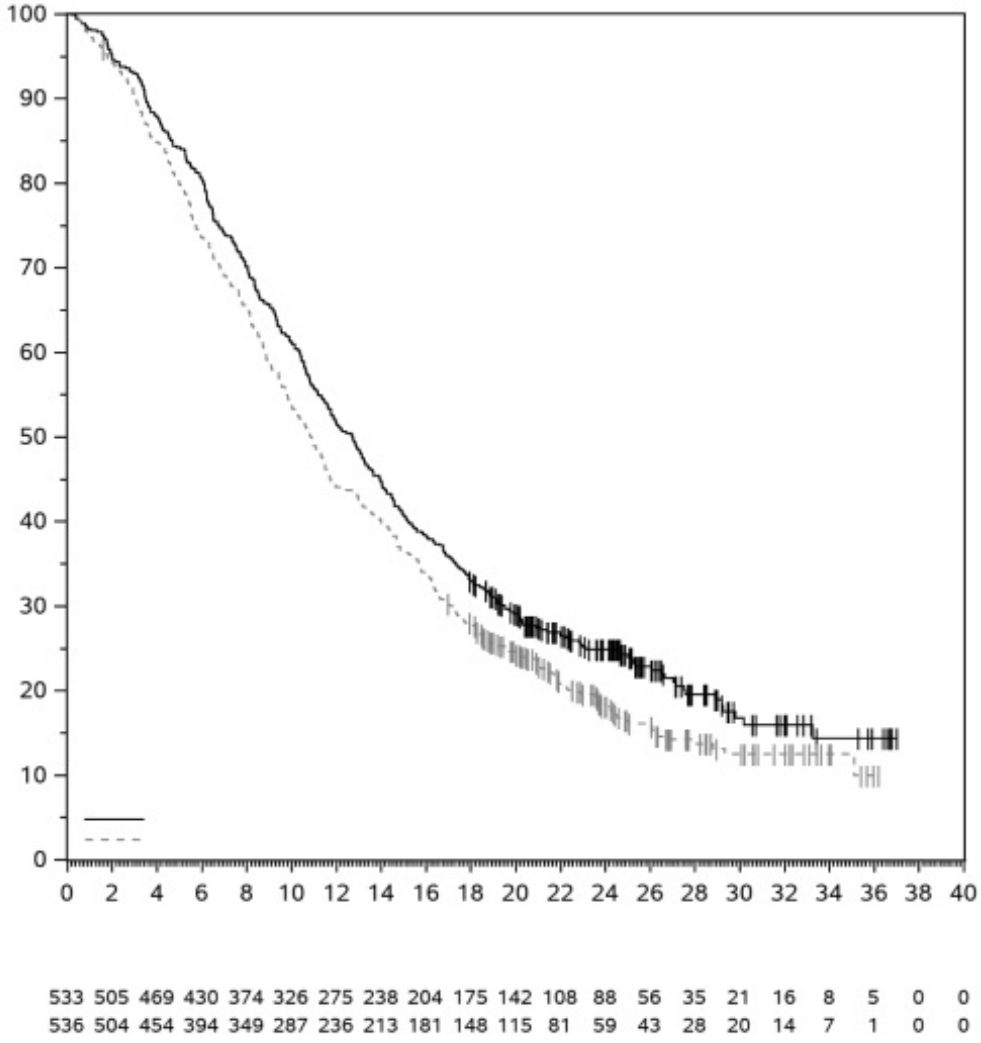
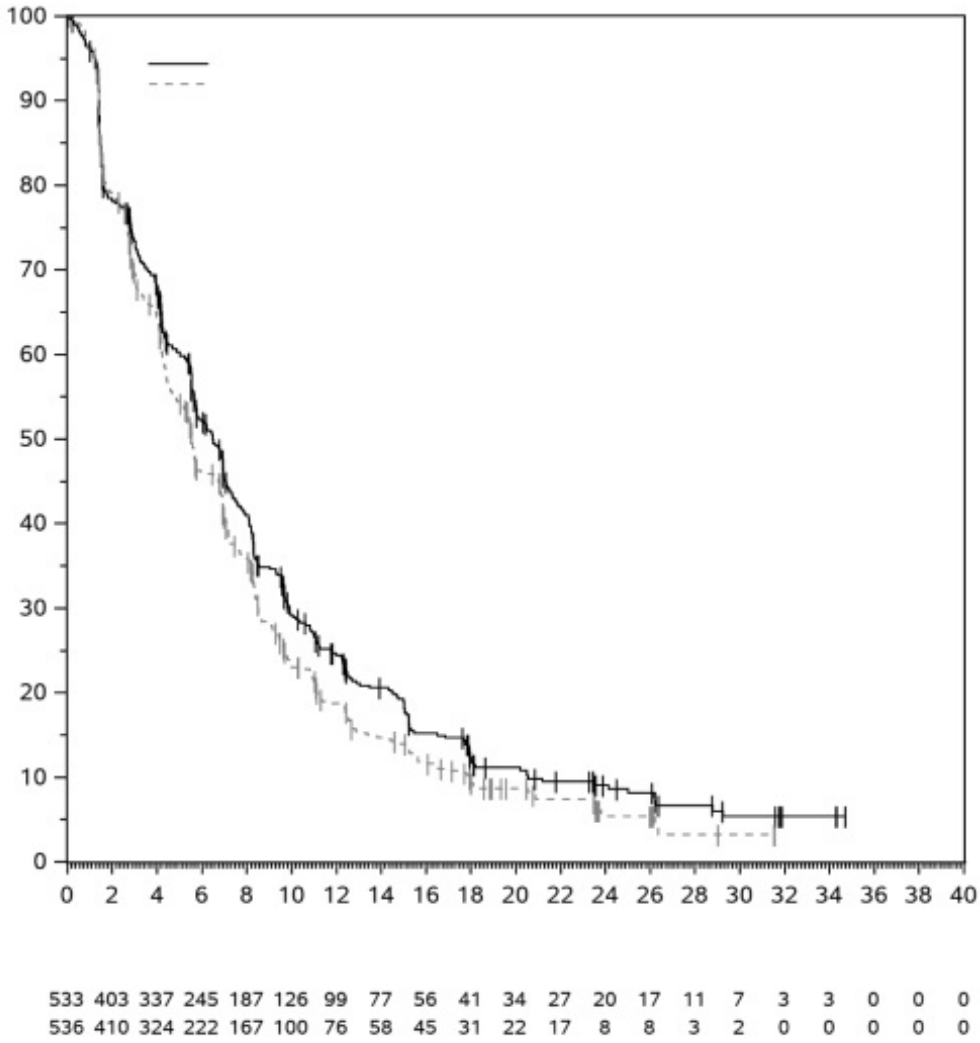


Figure 61 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans KEYNOTE-966 (population en intention de traiter)



Cancer de l'ovaire

KEYNOTE-B96 : Etude contrôlée du traitement en association chez des patientes atteintes d'un carcinome de l'ovaire résistant aux sels de platine

L'efficacité du pembrolizumab en association avec le paclitaxel, avec ou sans bevacizumab, a été étudiée dans KEYNOTE-B96, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant inclus 643 patientes atteintes d'un carcinome épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, histologiquement confirmé, et ayant reçu une ou deux lignes de traitement systémique antérieures. Le traitement antérieur devait comprendre au moins une thérapie à base de sels de platine avec preuve radiographique d'une progression de la maladie dans les 6 mois suivant la dernière dose. Un traitement antérieur par un inhibiteur anti-PD-1/PD-L1, un inhibiteur de PARP ou le bevacizumab était autorisé. Les patientes atteintes d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédant le traitement ou dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur ainsi que les patientes présentant une maladie primitive réfractaire aux sels de platine étaient inéligibles.

La randomisation a été stratifiée selon la décision de l'investigateur d'utiliser le bevacizumab, la région géographique et le statut PD-L1 (CPS < 1 vs. CPS de 1 à < 10 vs. CPS ≥ 10). Les patientes ont été randomisées (1:1) dans l'un des deux groupes de traitement :

- Pembrolizumab 400 mg toutes les 6 semaines plus paclitaxel 80 mg/m² avec ou sans bevacizumab 10 mg/kg.
- Placebo toutes les 6 semaines plus paclitaxel 80 mg/m² avec ou sans bevacizumab 10 mg/kg.

Tous les médicaments à l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse. Le pembrolizumab 400 mg ou le placebo étaient administrés le Jour 1 de chaque cycle de traitement de six semaines et le paclitaxel 80 mg/m² était administré aux Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de traitement de trois semaines. L'option d'utiliser le bevacizumab était au choix de l'investigateur avant la randomisation. Le bevacizumab 10 mg/kg était administré le Jour 1 d'un cycle de traitement de deux semaines. Le traitement par pembrolizumab a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie définie par RECIST v1.1, toxicité inacceptable ou un maximum de 24 mois. Une évaluation du statut tumoral était réalisée à la Semaine 9 et ensuite toutes les 9 semaines pendant la première année, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Parmi les 643 patientes incluses dans KEYNOTE-B96, 466 (72 %) avaient des tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 1. Le statut PD-L1 a été déterminé à l'aide du test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Les caractéristiques de la population de ces 466 patientes étaient : âge médian de 62 ans (intervalle : 37 à 85), 38 % âgées de 65 ans ou plus ; 67 % de type Caucasien, 20 % de type Asiatique et 2 % de type Noir ; 13 % de type Hispanique ou Latino-Américain ; statut de performance ECOG de 0 et 1 chez 55 % et 44 %, respectivement ; 73 % ont reçu du bevacizumab comme traitement à l'étude ; 64 % avaient reçu deux lignes de traitement antérieures et 36 % des patientes une ligne antérieure, le pourcentage de patientes ayant reçu un traitement systémique antérieur comprend : 46 % avec du bevacizumab, 39 % avec un inhibiteur de PARP ou 3 % avec un inhibiteur anti-PD-1/PD-L1. Quatre-vingt-neuf pour cent présentaient une histologie séreuse de haut grade.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la PFS telle qu'évaluée par l'investigateur selon RECIST v1.1. Le critère secondaire d'évaluation de

l'efficacité était l'OS. Lors de la première analyse intermédiaire prédéfinie, l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la PFS chez les patientes randomisées dans le bras pembrolizumab en association au paclitaxel avec ou sans bevacizumab par rapport au bras placebo en association au paclitaxel avec ou sans bevacizumab dans la population globale (HR = 0,70 [IC 95 % : 0,58 - 0,84 ; valeur de p < 0,0001] ; durée médiane de suivi de 11,8 mois [intervalle : 0,1 à 27,0 mois]) et chez les patientes dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 1. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS chez les patientes randomisées dans le bras pembrolizumab en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab par rapport au bras placebo en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 1 lors de la deuxième analyse intermédiaire prédéfinie et dans la population globale (HR = 0,82 [IC 95 % : 0,69 - 0,97 ; valeur de p 0,0115]) lors de l'analyse finale avec une durée médiane de suivi de 15,6 mois (intervalle : 0,1 à 44,1 mois).

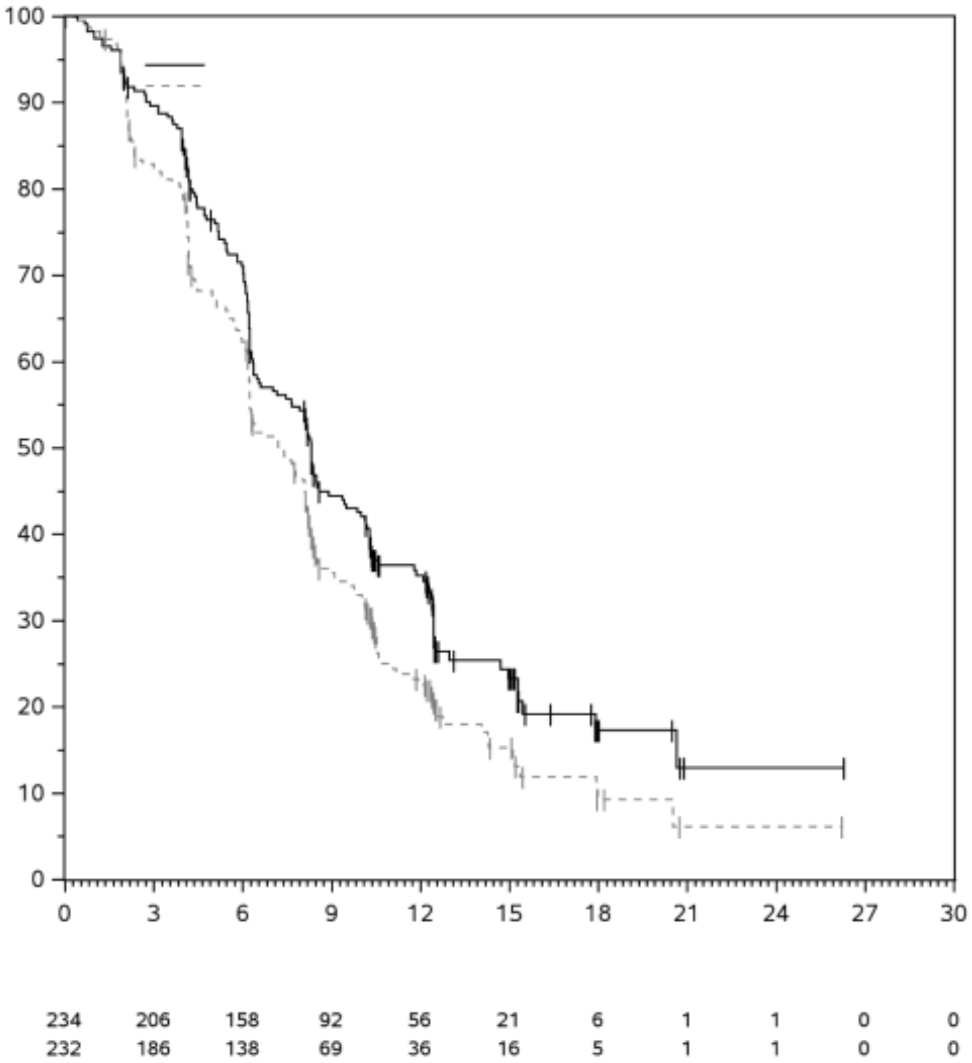
Le Tableau 56 résume les résultats d'efficacité chez les patientes dont les tumeurs exprimaient PD-L1 avec un CPS ≥ 1 et les Figures 62 et 63 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour la PFS et l'OS.

Tableau 56 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-B96 pour les patientes avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)

Critère d'évaluation	**Pembrolizumab 400 mg toutes les 6 semaines plus paclitaxel avec ou sans bevacizumab n=234**	**Placebo plus paclitaxel avec ou sans bevacizumab n=232**
PFS*		
Nombre (%) de patientes avec évènement	162 (69 %)	180 (78 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	8,3 (7,0 – 9,4)	7,2 (6,2 – 8,1)
Hazard ratio† (IC 95 %)	0,72 (0,58 – 0,89)	
Valeur de p‡	0,0014	
OS§		
Nombre (%) de patientes avec évènement	157 (67 %)	175 (75 %)
Médiane en mois (IC 95 %)	18,2 (15,3 – 21,0)	14,0 (12,5 – 16,1)
Hazard ratio† (IC 95 %)	0,76 (0,61 – 0,94)	
Valeur de p¶	0,0053	

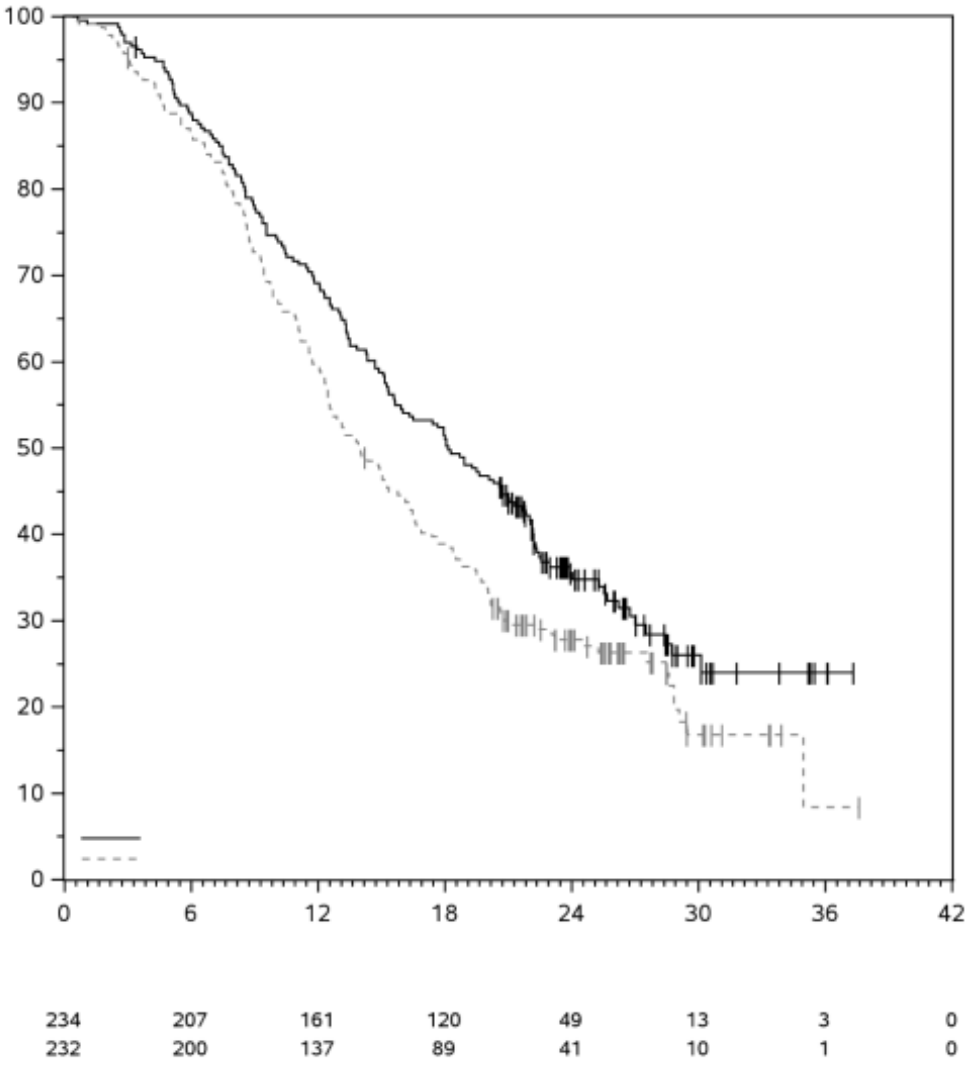
* Sur la base de la première analyse intermédiaire prédéfinie avec une durée médiane de suivi de 12,0 mois (intervalle : 0,5 à 27,0 mois)
† Sur la base du modèle Cox régression stratifié
‡ Valeur de p unilatérale sur la base du test de log rank stratifié (par rapport à une limite alpha de 0,0116)
§ Sur la base de la deuxième analyse intermédiaire prédéfinie avec une durée médiane de suivi de 15,8 mois (intervalle : 0,5 à 38,0 mois)
¶ Valeur de p unilatérale sur la base du test de log rank stratifié (par rapport à une limite alpha de 0,0083)

Figure 62 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon le bras de traitement dans KEYNOTE-B96 pour les patientes avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)



*Chimiothérapie (paclitaxel) avec ou sans bevacizumab

Figure 63 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale selon le bras de traitement dans KEYNOTE-B96 pour les patientes avec une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1)



*Chimiothérapie (paclitaxel) avec ou sans bevacizumab

Population âgée
Aucune différence globale en termes de sécurité n'a été observée chez les patients ≥ 75 ans par rapport aux patients plus jeunes recevant le pembrolizumab en monothérapie. Lorsqu'il est administré en association à une chimiothérapie et sur la base de données de sécurité limitées chez les patients ≥ 75 ans, le pembrolizumab a montré une tolérance moindre chez les patients ≥ 75 ans par rapport aux patients plus jeunes. Pour les données d'efficacité chez les patients ≥ 75 ans, veuillez-vous référer à la section appropriée de chaque indication.

Population pédiatrique
Dans l'étude KEYNOTE-051, 161 patients pédiatriques (62 enfants âgés de 9 mois à moins de 12 ans et 99 adolescents âgés de 12 à 17 ans) atteints d'un mélanome avancé ou de tumeurs solides avancées PD-L1 positives, en rechute ou réfractaires, ou d'un lymphome ont reçu pembrolizumab à 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines. Tous les patients ont reçu une médiane de 4 doses de pembrolizumab (1 – 35 doses), avec 138 patients (85,7 %) ayant reçu 2 doses de pembrolizumab ou plus. Les sujets ont été inclus parmi 28 types de tumeurs lors du diagnostic primaire. Les types histologiques de tumeurs les plus fréquents étaient : lymphome de Hodgkin (13,7 %), glioblastome multiforme (9,3 %), neuroblastome (6,2 %), ostéosarcome (6,2 %) et mélanome (5,6 %). Sur les 161 patients, 137 ont été inclus avec des tumeurs solides, 22 avec un lymphome de Hodgkin et 2 avec d'autres lymphomes. Chez les patients avec des tumeurs solides et d'autres lymphomes, l'ORR était de 5,8 %, aucun patient n'avait une réponse complète et 8 patients (5,8 %) avaient une réponse partielle. Dans la population avec un lymphome de Hodgkin (n = 22), chez les patients âgés de 11 à 17 ans, les caractéristiques à l'inclusion étaient : âge médian de 15 ans, 64 % de sexe masculin, 68 % de type caucasien, 77 % avaient un score de performance de Lansky/Karnofsky de 90-100 et 23 % un score de performance de 70-80. Quatre-vingt-six pourcent avaient au moins deux lignes de traitement antérieures et 64 % avaient un stade 3 ou plus élevé. Chez ces patients pédiatriques atteints d'un LHc, l'ORR évalué en aveugle par une revue centralisée indépendante selon les critères de l'IWG de 2007 était de 54,5 %, 1 patient (4,5 %) avait une réponse complète et 11 patients (50,0 %) avaient une réponse partielle, et l'ORR évalué par les critères Lugano de 2014 était de 63,6 %, 4 patients (18,2 %) avaient une réponse complète et 10 patients (45,5 %) avaient une réponse partielle. Les données issues des études cliniques chez les patients adolescents atteints de mélanome sont très limitées et l'efficacité a été établie par extrapolation à partir des données chez l'adulte. Parmi les 5 adolescents participants atteints de mélanome avancé traités dans KEYNOTE-051, aucun patient n'a eu de réponse complète ou partielle, et 1 patient avait une maladie stable.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pembrolizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du lymphome de Hodgkin (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de pembrolizumab a été étudiée chez 2 993 patients atteints de mélanome, de CBNPC ou de carcinome métastatiques ou non résécables ayant reçu des doses allant de 1 à 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines, 2 à 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines ou 200 mg toutes les 3 semaines.

Absorption
Pembrolizumab est administré par voie intraveineuse, la biodisponibilité est donc immédiate et complète.

Distribution
En cohérence avec une distribution extravasculaire limitée, le volume de distribution de pembrolizumab à l'état d'équilibre est faible (~6,0 L ; coefficient de variation CV : 20 %). Pembrolizumab ne se lie pas aux protéines plasmatiques de manière spécifique, ce qui est prévisible pour un anticorps.

Biotransformation
Pembrolizumab est catabolisé par des voies non-spécifiques, son métabolisme ne contribue pas à sa clairance.

Élimination
Après atteinte de la variation maximale à l'état d'équilibre, la clairance du pembrolizumab est approximativement 23 % plus faible (moyenne géométrique, 195 mL/jour [% CV : 40 %] par rapport à la première dose (252 mL/jour [% CV : 37 %]) ; cette baisse de la clairance avec le temps n'est pas considérée comme cliniquement significative. La valeur de la moyenne géométrique (% CV) pour la demi-vie terminale est de 22 jours (32 %) à l'état d'équilibre.

Linéarité/non-linéarité
L'exposition à pembrolizumab, exprimée par la concentration maximale (C_{max}) ou par l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps, a augmenté proportionnellement à la dose administrée, dans l'intervalle de doses utilisées pour la mesure de l'efficacité. Les concentrations de pembrolizumab à l'état d'équilibre ont été atteintes après 16 semaines d'administrations répétées toutes les 3 semaines et le ratio d'accumulation systémique était de 2,1. Les concentrations minimales ($C_{résiduelle}$) 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 ($ASC_{0\text{-}3semaines}$) 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 $C_{résiduelle}$ médiane observée à l'état d'équilibre était jusqu'à 40 % plus élevée que celle observée dans d'autres types de tumeur traités avec la même posologie ; cependant la fourchette des concentrations minimales est similaire. Il n'y a pas de différence notable de la C_{max} médiane entre le LHc et d'autres types de tumeur. Sur la base des données de sécurité disponibles dans le LHc et dans d'autres types de tumeur, ces différences ne sont pas cliniquement significatives.

Populations particulières
Les effets de diverses covariables sur la pharmacocinétique de pembrolizumab ont été évalués par une analyse pharmacocinétique de population. Les facteurs suivants n'ont pas montré d'effet cliniquement important sur la clairance de pembrolizumab : l'âge (de 15 à 94 ans), le sexe, l'origine ethno-géographique, une insuffisance rénale légère ou modérée, une insuffisance hépatique légère ou modérée et la charge tumorale. La relation entre le poids corporel et la clairance est en faveur de l'utilisation d'une dose fixe ou d'une dose basée sur le poids pour assurer un contrôle adéquat et similaire de l'exposition. L'exposition au pembrolizumab de la population pédiatrique (≥ 3 à 17 ans), avec une posologie basée sur le poids de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines, est comparable à celle des adultes avec la même dose.

Insuffisance rénale
L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance de pembrolizumab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée par rapport à des patients ayant une fonction rénale normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance de pembrolizumab n'a été mise en évidence entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et les patients ayant une fonction rénale normale. Pembrolizumab n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance de pembrolizumab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère et modérée (selon les critères de dysfonction hépatique du US National Cancer Institute) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance de pembrolizumab n'a été mise en évidence entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et ceux ayant une fonction hépatique normale. Pembrolizumab n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

La tolérance de pembrolizumab a été évaluée dans des études de toxicité à doses répétées de 1 et 6 mois chez des singes Cynomolgus ayant reçu des doses intraveineuses de 6, 40 ou 200 mg/kg de poids corporel une fois par semaine dans l'étude de 1 mois et une fois toutes les deux semaines dans celle de 6 mois, suivie d'une période sans traitement de 4 mois. Aucun résultat toxicologique significatif n'a été observé et la dose sans effet toxique observable (« no observable adverse effect level » [NOAEL]) dans les deux études était ≥ 200 mg/kg de poids corporel, ce qui a conduit à des expositions 19 et 94 fois plus élevées que l'exposition chez l'Homme aux doses de 10 et 2 mg/kg de poids corporel, respectivement. Le multiple d'exposition entre la NOAEL et la dose humaine de 200 mg était de 74.

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec pembrolizumab. On estime que la voie PD-1/PD-L1 est impliquée dans le maintien de la tolérance au fœtus pendant la grossesse. Il a été montré que le blocage de la signalisation de PD-L1 dans des modèles murins de grossesse induit une modification de la tolérance au fœtus et conduit à une augmentation des pertes fœtales.

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été conduite avec pembrolizumab. Dans des études de toxicité à doses répétées de 1 et 6 mois chez des singes, aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été constaté ; cependant, de nombreux animaux dans ces études n'étaient pas sexuellement matures.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Saccharose
Polysorbate-80 (E433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments excepté ceux mentionnés en rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
2 ans

Après préparation de la perfusion
La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée jusqu'à 42 jours entre 2 °C et 8 °C ou entre 23 °C et 27 °C.
D'un point de vue microbiologique, le produit, une fois dilué, doit être utilisé immédiatement. La solution diluée ne doit pas être congelée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 7 jours entre 2 °C et 8 °C, ou 12 heures à température ambiante, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. En cas de réfrigération, il faut laisser les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).
Ne pas congeler.
A conserver dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon en verre transparent de type I de 10 mL avec un bouchon gris en chlorobutyle ou en bromobutyle enrobé et un opercule amovible en aluminium avec un capuchon flip-off de couleur bleu foncé. Un flacon contient 4 mL de solution à diluer, contenant 100 mg de pembrolizumab.

Présentations : un ou deux flacons par carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation et administration de la perfusion

- N'agitez pas le flacon.
- Laissez revenir le flacon à température ambiante (à 25 °C ou en dessous).
- Avant dilution, le flacon de liquide peut être conservé non réfrigéré (températures à 25 °C ou en dessous) jusqu'à 24 heures.
- Avant administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'un jaunissement. La solution à diluer est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Jetez le flacon si des particules visibles sont observées.
- Retirez le volume nécessaire, jusqu'à 4 mL (100 mg) de solution à diluer et transférez-le dans une poche de perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou du glucose à 50 mg/mL (5 %) pour préparer une solution diluée avec une concentration finale comprise entre 1 et 10 mg/mL. Chaque flacon contient un excédent de 0,25 mL (contenu total de 4,25 mL par flacon) pour assurer l'extraction de 4 mL de solution à diluer. Mélangez la solution diluée en la renversant doucement.
- En cas de réfrigération, il faut laisser les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation. Des particules protéiques translucides à blanches peuvent être visibles dans la solution diluée. Administrez la solution pour perfusion par voie intraveineuse sur 30 minutes en utilisant un filtre en ligne ou additionnel, stérile, non pyrogène, à faible taux d'adsorption des protéines de 0,2 à 5 µm.
- Ne pas co-administrer d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- KEYTRUDA est à usage unique. Jetez tout contenu non utilisé restant dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1024/002
EU/1/15/1024/003

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

Date de première autorisation : 17 juillet 2015
Date de dernier renouvellement : 24 mars 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.