

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **KEYTRUDA®**
pembrolizumab

solution injectable à 100 mg/flacon de 4 mL

Antinéoplasique, anticorps monoclonal

KEYTRUDA®, indiqué :

- pour le traitement, en monothérapie, des adultes et des enfants atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHC) présentant une rechute ou dont la maladie est réfractaire, après l'échec d'une autogreffe de cellules souches, ou qui ne sont pas candidats à une polychimiothérapie de sauvetage et à l'autogreffe de cellules souches;
- pour le traitement, en monothérapie, des adultes et des enfants atteints d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) dont la maladie est réfractaire ou qui ont connu une rechute après avoir reçu au moins deux lignes de traitements antérieurs;
- pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable localement avancé ou métastatique qui ne sont pas candidats à toute chimiothérapie à base de platine;
- pour le traitement des adultes atteints d'un cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (CVNIM) à haut risque ne répondant pas au bacille de Calmette-Guérin (BCG) avec carcinome *in situ* (CIS), avec ou sans tumeurs papillaires, qui ne sont pas candidats à une cystectomie ou qui l'ont refusée;
- pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints de l'un des cancers non résécables ou métastatiques associés à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) suivants :
 - cancer colorectal caractérisé par des tumeurs ayant progressé après un traitement avec une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan;
 - cancer de l'endomètre caractérisé par des tumeurs ayant progressé après un traitement antérieur et qui ne peut être traité d'aucune autre manière acceptable;
- pour le traitement, en association avec le lenvatinib, des femmes adultes atteintes d'un carcinome de l'endomètre à un stade avancé non associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), dont la maladie a progressé après une chimiothérapie antérieure à action générale à base de platine et qui ne sont pas candidates à une chirurgie ou à une radiothérapie curative;

bénéficie d'une autorisation de mise en marché **avec conditions**, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant KEYTRUDA®, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

KEYTRUDA®, indiqué :

- pour le traitement des adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique n'ayant jamais été traités avec l'ipilimumab. Les patients atteints d'un mélanome à mutation *BRAF* V600 peuvent avoir reçu un traitement au moyen d'un inhibiteur du gène *BRAF*;
- pour le traitement des adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement avec l'ipilimumab et, en présence d'une mutation V600 du gène *BRAF*, à la suite d'un traitement avec un inhibiteur du gène *BRAF* ou de la protéine MEK;
- comme traitement adjuvant chez les adultes et les enfants (âgés de 12 ans et plus) atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC après une résection complète;
- comme traitement adjuvant chez les adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte des ganglions lymphatiques et qui ont subi une résection complète;
- en monothérapie comme traitement de première intention chez les adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique ou de stade III qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale ou à une chimioradiothérapie définitive, dont les tumeurs expriment le PD-L1 (pourcentage de cellules tumorales [PCT] $\geq 1\%$), tel que déterminé par un test validé, et qui ne présentent aucune aberration génomique tumorale du gène *EGFR* ou *ALK*;
- pour le traitement, en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine, des adultes atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique qui ne présentent aucune aberration génomique tumorale du gène *EGFR* ou *ALK* et n'ont jamais été traités au moyen d'une chimiothérapie à action générale contre un CPNPC métastatique;
- pour le traitement, en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel, des adultes atteints d'un CPNPC épidermoïde métastatique qui n'ont jamais été traités au moyen d'une chimiothérapie à action générale contre un CPNPC métastatique;
- pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un CPNPC métastatique dont les tumeurs expriment le PD-L1 (pourcentage de cellules tumorales [PCT] $\geq 1\%$), tel que déterminé par un test validé, et qui a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients présentant des aberrations génomiques tumorales du gène *EGFR* ou *ALK* devraient avoir reçu un traitement autorisé pour ces aberrations avant que KEYTRUDA® leur soit administré;
- pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de platine ou dans les 12 mois suivant la fin d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de platine;
- pour le traitement, en association avec l'axitinib, des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé ou métastatique qui n'ont jamais reçu un traitement à action générale contre un AR métastatique;
- pour le traitement, en association avec le lenvatinib, des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé (ne se prêtant pas à une chirurgie curative ou à la radiothérapie) ou métastatique qui n'ont jamais reçu un traitement à action générale contre un AR métastatique;
- en monothérapie comme traitement adjuvant chez les adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR), ayant un risque modéré/élevé ou élevé de récurrence, à la suite d'une néphrectomie ou d'une néphrectomie accompagnée d'une résection chirurgicale des lésions métastatiques;
- en monothérapie comme traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) métastatique ou non résecable récurrent dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 1), tel que déterminé par un test validé;

- comme traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) métastatique ou non résécable récurrent, en association avec une chimiothérapie à base de platine et de fluorouracil (FU);
- en monothérapie comme traitement de première intention des adultes atteints d'un cancer colorectal (CCR) métastatique associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM);
- comme traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome de l'œsophage non résécable localement avancé ou métastatique ou d'un adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique HER2 négatif (centre de la tumeur situé de 1 à 5 cm au-dessus du cardia gastrique), en association avec une chimiothérapie à base de platine et de fluoropyrimidine;
- pour le traitement des adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 1), tel que déterminé par un test validé, en association avec une chimiothérapie, avec ou sans bévacizumab;
- comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, des adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) de stade précoce à haut risque, puis comme traitement adjuvant, en monothérapie, après la chirurgie;
- pour le traitement, en association avec une chimiothérapie, des adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) non résécable, localement récidivant ou métastatique, qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie pour traiter une maladie métastatique et dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 10), tel que déterminé par un test validé;

bénéficie d'une autorisation de mise en marché **sans conditions**.

Merck Canada Inc.

16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date de l'autorisation initiale :
2015-05-19

Date de révision :
2023-01-25

Numéro de contrôle de la présentation : 261947

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	01-2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, 4.3 Reconstitution	12-2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	09-2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	5
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	8
1 INDICATIONS	8
1.1 Enfants	11
1.2 Personnes âgées.....	11
2 CONTRE-INDICATIONS	11
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
4.1 Considérations posologiques	12
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	12
4.3 Reconstitution	21
4.4 Administration	21
4.5 Dose omise.....	21
5 SURDOSAGE	22
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	22
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	22
7.1 Populations particulières	27
7.1.1 Femmes enceintes	27
7.1.2 Femmes qui allaitent	28
7.1.3 Enfants	28
7.1.4 Personnes âgées	28
8 EFFETS INDÉSIRABLES	28
8.1 Aperçu des effets indésirables	28
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	29
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	110

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	110
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives	119
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	133
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	134
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	134
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	134
10.1	Mode d'action	134
10.2	Pharmacodynamie	134
10.3	Pharmacocinétique	134
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	136
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	136
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		137
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	137
14	ÉTUDES CLINIQUES	137
14.1	Essais cliniques par indication.....	137
	Mélanome.....	137
	Traitement adjuvant du mélanome	146
	Cancer du poumon non à petites cellules	151
	Lymphome de Hodgkin classique	173
	Lymphome médiastinal primitif à cellules B.....	175
	Carcinome urothélial	176
	Cancer colorectal associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS)	182
	Cancer associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS)	184
	Carcinome de l'endomètre	185
	Adénocarcinome rénal.....	186
	Cancer de la tête et du cou.....	195
	Cancer de l'œsophage	199
	Cancer du sein triple négatif.....	204
	Cancer du sein triple négatif de stade précoce	208
	Cancer du col de l'utérus	211
	Schéma posologique de rechange pour les adultes	214
14.4	Immunogénicité	214

15	MICROBIOLOGIE	215
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	215
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	220

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KEYTRUDA® (pembrolizumab) est indiqué pour :

Mélanome

KEYTRUDA® est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique n'ayant jamais été traités avec l'ipilimumab. Les patients atteints d'un mélanome à mutation *BRAF* V600 peuvent avoir reçu un traitement au moyen d'un inhibiteur du gène *BRAF*.

KEYTRUDA® est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement avec l'ipilimumab et, en présence d'une mutation V600 du gène *BRAF*, à la suite d'un traitement avec un inhibiteur du gène *BRAF* ou de la protéine MEK.

KEYTRUDA® est indiqué comme traitement adjuvant chez les adultes et les enfants (âgés de 12 ans et plus) atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC après une résection complète.

KEYTRUDA® est indiqué comme traitement adjuvant chez les adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte des ganglions lymphatiques et qui ont subi une résection complète.

Cancer du poumon non à petites cellules

KEYTRUDA® est indiqué en monothérapie comme traitement de première intention chez les adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique ou de stade III qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale ou à une chimioradiothérapie définitive, dont les tumeurs expriment le PD-L1 (pourcentage de cellules tumorales [PCT] $\geq 1\%$), tel que déterminé par un test validé, et qui ne présentent aucune aberration génomique tumorale du gène *EGFR* ou *ALK*. Une association positive entre le niveau d'expression du PD-L1 et l'ampleur de l'effet du traitement a été observée (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

KEYTRUDA® est indiqué, en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine, pour le traitement des adultes atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique qui ne présentent aucune aberration génomique tumorale du gène *EGFR* ou *ALK* et n'ont jamais été traités au moyen d'une chimiothérapie à action générale contre un CPNPC métastatique.

KEYTRUDA® est indiqué, en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel, pour le traitement des adultes atteints d'un CPNPC épidermoïde métastatique qui n'ont jamais été traités au moyen d'une chimiothérapie à action générale contre un CPNPC métastatique.

KEYTRUDA® est indiqué pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un CPNPC métastatique dont les tumeurs expriment le PD-L1 (PCT $\geq 1\%$), tel que déterminé par un test validé, et dont la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients présentant des aberrations génomiques tumorales du gène *EGFR* ou *ALK* devraient avoir reçu un traitement autorisé pour ces aberrations avant que KEYTRUDA® leur soit administré.

Lymphome de Hodgkin

KEYTRUDA® est indiqué pour le traitement, en monothérapie, des adultes et des enfants atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHC) présentant une rechute ou dont la maladie est réfractaire, après l'échec d'une autogreffe de cellules souches, ou qui ne sont pas candidats à une polychimiothérapie de sauvetage et à l'autogreffe de cellules souches. Une amélioration de la survie globale n'a pas encore été établie.

Lymphome médiastinal primitif à cellules B

KEYTRUDA® est indiqué pour le traitement, en monothérapie, des adultes et des enfants atteints d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) dont la maladie est réfractaire ou qui ont connu une rechute après avoir reçu au moins deux lignes de traitements antérieurs. Une amélioration de la survie ou une réduction des symptômes de la maladie n'ont pas été établies.

Carcinome urothélial

KEYTRUDA® est indiqué pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de platine ou dans les 12 mois suivant la fin d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de platine.

KEYTRUDA® est indiqué pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable localement avancé ou métastatique qui ne sont pas candidats à toute chimiothérapie à base de platine. Une amélioration de la survie ou une réduction des symptômes de la maladie n'a pas été établie.

KEYTRUDA® est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (CVNIM) à haut risque ne répondant pas au bacille de Calmette-Guérin (BCG) avec carcinome *in situ* (CIS), avec ou sans tumeurs papillaires, qui ne sont pas candidats à une cystectomie ou qui l'ont refusée.

- L'indication est approuvée en fonction du taux de réponse tumorale complète et de la durabilité de la réponse (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Adénocarcinome rénal

KEYTRUDA® est indiqué, en association avec l'axitinib, pour le traitement des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé ou métastatique qui n'ont jamais reçu un traitement à action générale contre un AR métastatique (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

KEYTRUDA® est indiqué, en association avec le lenvatinib, pour le traitement des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé (ne se prêtant pas à une chirurgie curative ou à la radiothérapie) ou métastatique qui n'ont jamais reçu un traitement à action générale contre un AR métastatique (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

KEYTRUDA® est indiqué en monothérapie comme traitement adjuvant chez les adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR), ayant un risque modéré/élevé ou élevé de récurrence, à la suite d'une néphrectomie ou d'une néphrectomie accompagnée d'une résection chirurgicale des lésions métastatiques.

Cancer colorectal

KEYTRUDA® est indiqué, en monothérapie, pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un cancer colorectal (CCR) métastatique associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM).

Cancer associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS)

KEYTRUDA® est indiqué pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints de l'un des cancers non résecables ou métastatiques associés à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) suivants :

- cancer colorectal qui a progressé après un traitement avec une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan;
- cancer de l'endomètre qui a progressé après un traitement antérieur et qui ne peut être traité d'aucune autre manière acceptable.

Carcinome de l'endomètre

KEYTRUDA®, en association avec le lenvatinib, est indiqué pour le traitement des femmes adultes atteintes d'un carcinome de l'endomètre à un stade avancé non associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), dont la maladie a progressé après une chimiothérapie antérieure à action générale à base de platine et qui ne sont pas candidates à une chirurgie ou à une radiothérapie curative. L'autorisation de cette indication est fondée sur le taux de réponse tumorale et la durabilité de la réponse. Une amélioration de la survie ou une réduction des symptômes de la maladie n'a pas été établie (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Cancer de la tête et du cou

KEYTRUDA® est indiqué pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) métastatique ou non résecable récurrent dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 1), tel que déterminé par un test validé.

KEYTRUDA® est indiqué comme traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) métastatique ou non résecable récurrent, en association avec une chimiothérapie à base de platine et de fluorouracil (FU).

Cancer de l'œsophage

KEYTRUDA® est indiqué, en association avec une chimiothérapie à base de platine et de fluoropyrimidine, pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome de l'œsophage non résecable localement avancé ou métastatique ou d'un adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique HER2 négatif (centre de la tumeur situé de 1 à 5 cm au-dessus du cardia gastrique).

Cancer du sein triple négatif

KEYTRUDA® est indiqué, en association avec une chimiothérapie, pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) non résecable, localement récidivant ou métastatique, qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie pour traiter une maladie métastatique et dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 10), tel que déterminé par un test validé.

Vous pouvez consulter la description de l'étude pour connaître la chimiothérapie (paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine/carboplatine) et les schémas posologiques administrés (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

KEYTRUDA® est indiqué comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, des adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) de stade précoce à haut risque, puis comme traitement adjuvant, en monothérapie, après la chirurgie.

Vous pouvez consulter la description de l'étude pour connaître la chimiothérapie administrée (le carboplatine et le paclitaxel, suivis de la doxorubicine ou de l'épirubicine en association avec le cyclophosphamide) [voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)].

Cancer du col de l'utérus

KEYTRUDA® est indiqué pour le traitement des adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 1), tel que déterminé par un test validé, en association avec une chimiothérapie, avec ou sans bévécizumab.

1.1 Enfants

Enfants : KEYTRUDA® est indiqué en monothérapie :

- pour le traitement des enfants (âgés de moins de 18 ans) atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) présentant une rechute ou dont la maladie est réfractaire, après l'échec d'une autogreffe de cellules souches, ou qui ne sont pas candidats à une polychimiothérapie de sauvetage et à l'autogreffe de cellules souches;
- pour le traitement des enfants (âgés de moins de 18 ans) atteints d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB), dont la maladie est réfractaire ou qui ont connu une rechute après avoir reçu au moins deux lignes de traitements antérieurs;
- comme traitement des enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC qui ont subi une résection complète (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA® n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'affections autres qu'un LHc récurrent ou réfractaire, un LMPCB récurrent ou réfractaire, ou un mélanome (de stade IIB ou IIC).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (moins de 65 ans). Les données quant à l'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA® sont limitées chez les personnes âgées de 65 ans et plus (n = 20) atteintes d'un LHc (voir [7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

KEYTRUDA® est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) au produit, à un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant ou de son dispositif de fermeture. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Sélection des patients

Pour le traitement, en monothérapie, du cancer du poumon non à petites cellules et du cancer du sein triple négatif.

La sélection des patients pour le traitement avec KEYTRUDA® doit être effectuée en fonction de l'expression positive du PD-L1, déterminée par un laboratoire expérimenté au moyen d'un test validé, en présence d'un :

- CPNPC métastatique ou de stade III chez les patients qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale ou à une chimioradiothérapie définitive, et fondée sur le pourcentage de cellules tumorales (PCT) [voir [14 ÉTUDES CLINIQUES, Cancer du poumon non à petites cellules](#)];
- cancer du sein triple négatif non résécable, localement récidivant ou métastatique, et fondée sur le score combiné positif (SCP). Le SCP correspond au nombre de cellules présentant une coloration membranaire (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages) exprimant le PD-L1, divisé par le nombre total de cellules tumorales viables, multiplié par 100 (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES, Cancer du sein triple négatif](#)).

Il faudrait opter pour un test autorisé par Santé Canada qui est analogue à celui utilisé lors des essais cliniques (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Pour le traitement du cancer colorectal ou de l'endomètre associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, ainsi que du cancer de l'endomètre non associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM.

La sélection des patients pour le traitement de tumeurs associées à une forte IMS ou à une déficience du SRM doit être effectuée en fonction du statut tumoral, tel que déterminé par un laboratoire agréé au moyen d'une méthode d'analyse validée (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Dans le cas des patients atteints d'un CSTN de stade précoce à haut risque et traités avec KEYTRUDA® dans un contexte néoadjuvant, l'analyse de la cortisolémie est nécessaire avant l'intervention chirurgicale.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose recommandée pour le mélanome non résécable ou métastatique

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable. On s'attend à ce que les résultats obtenus sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez un patient recevant cette nouvelle dose soient comparables à ceux obtenus à la dose précédemment recommandée (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines).

Dose recommandée pour le traitement adjuvant du mélanome

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

pendant une période pouvant aller jusqu'à un an ou jusqu'à constatation d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité intolérable.

- chez les enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC est de 2 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 200 mg) toutes les 3 semaines jusqu'à constatation de la progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 12 mois.

Dose recommandée pour le CPNPC (patients n'ayant jamais été traités) en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie.

Lorsqu'on a recours à KEYTRUDA® en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine, KEYTRUDA® doit être administré en premier. Voir également les monographies du pémétréxed et de la chimiothérapie à base de platine sélectionnée.

Dose recommandée pour le CPNPC (patients ayant déjà été traités)

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable. On s'attend à ce que les résultats obtenus sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez un patient recevant cette nouvelle dose soient comparables à ceux obtenus à la dose précédemment recommandée (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines).

Dose recommandée pour le lymphome de Hodgkin

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

- chez les enfants est de 2 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 200 mg) toutes les 3 semaines jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois en l'absence d'une progression de la maladie.

Dose recommandée pour le LMPCB

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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
- chez les enfants est de 2 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 200 mg) toutes les 3 semaines

Dose recommandée pour le carcinome urothélial (patients ayant déjà été traités)

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie.

Dose recommandée pour le carcinome urothélial (patients non admissibles à une chimiothérapie à base de platine)

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie.

Dose recommandée pour le cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (CVNIM), à haut risque, ne répondant pas au BCG (bacille Calmette-Guérin)

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie.

Dose recommandée pour le cancer colorectal associé à une forte IMS (patients n'ayant jamais été traités pour une maladie métastatique)

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie.

Dose recommandée pour le cancer colorectal ou de l'endomètre associé à une forte IMS (patients ayant déjà été traités pour une maladie non résecable ou métastatique)

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie.

Dose recommandée pour le carcinome de l'endomètre (non associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM)

Chez les femmes adultes atteintes d'un carcinome de l'endomètre non associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, les doses recommandées sont les suivantes :

- une dose de KEYTRUDA® administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes
 - à raison de 200 mg toutes les 3 semaines ou
 - à raison de 400 mg toutes les 6 semaines,

jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en association avec

- une dose de 20 mg de lenvatinib administrée par voie orale une fois par jour, jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie.

Consulter la monographie du lenvatinib pour obtenir de l'information sur la posologie recommandée pour ce produit.

Dose recommandée pour l'adénocarcinome rénal à un stade avancé ou métastatique en association avec l'axitinib (patients n'ayant jamais reçu un traitement à action générale contre un AR métastatique)

Pour les adultes atteints d'un AR, les doses recommandées sont les suivantes :

- une dose de KEYTRUDA® administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes
 - à raison de 200 mg toutes les 3 semaines ou
 - à raison de 400 mg toutes les 6 semaines,

jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en association avec

- une dose de 5 mg d'axitinib administrée par voie orale deux fois par jour, jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie. Comme lors de l'étude KEYNOTE-426, lorsque l'axitinib est utilisé en association avec KEYTRUDA® une augmentation de la dose peut être envisagée chez les patients qui tolèrent la dose initiale d'axitinib à 5 mg, et ce, à des intervalles de 6 semaines ou plus (c.-à-d. au moins 2 cycles de traitement).

Consulter la monographie de l'axitinib pour obtenir de l'information sur la posologie recommandée pour ce produit.

Dose recommandée pour l'adénocarcinome rénal à un stade avancé ou métastatique en association avec le lenvatinib (patients n'ayant jamais reçu un traitement à action générale contre un AR métastatique)

Pour les adultes atteints d'un AR, les doses recommandées sont les suivantes :

- une dose de KEYTRUDA® administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes
 - à raison de 200 mg toutes les 3 semaines ou
 - à raison de 400 mg toutes les 6 semaines,
- jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en association avec
- une dose de 20 mg de lenvatinib administrée par voie orale une fois par jour, jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie.

Consulter la monographie du lenvatinib pour obtenir de l'information sur la posologie recommandée pour ce produit.

Dose recommandée pour le traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

jusqu'à constatation d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité intolérable ou jusqu'à 1 an (12 mois) ou 17 doses de 200 mg ou 9 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une récurrence de la maladie.

Dose recommandée pour le CETC (patients n'ayant jamais été traités) en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

jusqu'à la progression de la maladie, la constatation d'une toxicité intolérable ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie.

Lorsqu'on a recours à KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, il faut administrer KEYTRUDA® en premier lorsque la chimiothérapie est administrée le même jour. Voir les monographies des agents chimiothérapeutiques administrés en association avec KEYTRUDA® pour obtenir des renseignements sur la posologie recommandée, au besoin.

Dose recommandée pour le cancer de l'œsophage en association avec une chimiothérapie à base de platine et de fluoropyrimidine

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie, ou jusqu'à 24 mois.

Il faut administrer KEYTRUDA® en premier lorsque la chimiothérapie est administrée le même jour.

Dose recommandée pour le cancer du sein triple négatif (CSTN) non résécable, localement récidivant ou métastatique en association avec une chimiothérapie

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

jusqu'à la progression de la maladie, la constatation d'une toxicité intolérable ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie.

Lorsqu'on a recours à KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, il faut administrer KEYTRUDA® en premier lorsque la chimiothérapie est administrée le même jour. Voir les monographies des agents chimiothérapeutiques administrés en association avec KEYTRUDA® pour obtenir des renseignements sur la posologie recommandée, au besoin.

Dose recommandée pour le cancer du sein triple négatif (CSTN) [de stade précoce à haut risque] comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, puis comme traitement adjuvant, en monothérapie, après la chirurgie

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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.

Chez les patients atteints d'un CSTN de stade précoce, dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant, KEYTRUDA® doit être administré comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, à raison de 8 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 4 doses de 400 mg toutes les 6 semaines, ou encore jusqu'à constatation d'une progression de la maladie empêchant d'effectuer une chirurgie définitive ou d'une toxicité intolérable. Par la suite, KEYTRUDA® doit être administré comme traitement adjuvant, en monothérapie, à raison de 9 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 5 doses de 400 mg toutes les 6 semaines, ou encore jusqu'à constatation d'une récurrence ou d'une toxicité intolérable. Les patients chez qui la progression de la maladie empêche d'effectuer une chirurgie définitive ou chez lesquels une manifestation de toxicité liée à l'emploi de KEYTRUDA® comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, a été constatée, ne doivent pas recevoir KEYTRUDA® comme traitement adjuvant, en monothérapie.

Lorsqu'on a recours à KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, il faut administrer KEYTRUDA® en premier lorsque la chimiothérapie est administrée le même jour. Vous pouvez consulter la description de l'étude pour connaître la chimiothérapie administrée (le carboplatine et le paclitaxel, suivis de la doxorubicine ou de l'épirubicine en association avec le cyclophosphamide) [voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)]. Voir les monographies des agents chimiothérapeutiques administrés en association avec KEYTRUDA® pour obtenir des renseignements sur la posologie recommandée, au besoin.

Dose recommandée pour le cancer du col de l'utérus (persistant, récidivant ou métastatique)

KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

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

jusqu'à la progression de la maladie, la constatation d'une toxicité intolérable ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie.

Il faut administrer KEYTRUDA® en premier lorsque la chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab, est administrée le même jour (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Voir les monographies des agents chimiothérapeutiques ou des autres médicaments administrés en association avec KEYTRUDA® pour obtenir de plus amples renseignements, au besoin.

Pour toutes les indications

Des réponses atypiques (c.-à-d. une augmentation passagère initiale de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions dans les premiers mois, puis une régression de la tumeur) ont été observées. Les patients cliniquement stables qui présentent des signes initiaux de progression de la maladie peuvent poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

Modifications recommandées pour le traitement

Aucune réduction de dose de KEYTRUDA® n'est recommandée. Pour la prise en charge des effets indésirables, il faut suspendre ou cesser l'administration de KEYTRUDA® selon les indications du [Tableau 1](#).

Tableau 1 – Modifications recommandées pour le traitement avec KEYTRUDA®

Effets indésirables à médiation immunitaire	Sévérité	Modification recommandée
Pneumonite	Modérée (grade 2)	Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1*
	Sévère ou potentiellement fatale (grade 3 ou 4), ou modérée et récurrente (grade 2)	Cesser définitivement
Colite	Modérée ou sévère (grade 2 ou 3)	Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1*
	Potentiellement fatale (grade 4) ou sévère et récurrente (grade 3)	Cesser définitivement
Néphrite	Modérée (grade 2) avec taux de créatinine > 1,5 à ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)	Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1*
	Sévère ou potentiellement fatale (grade 3 ou 4; grade ≥ 3 avec taux de créatinine > 3 fois la LSN)	Cesser définitivement
Endocrinopathies	Hypophysite symptomatique sévère ou potentiellement fatale (grade 3 ou 4) Diabète de type 1 associé à une hyperglycémie de grade > 3 (glucose > 250 mg/dL ou > 13,9 mmol/L) ou à une acidocétose Hyperthyroïdie de grade ≥ 3	Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1* Chez les patients souffrant d'une endocrinopathie sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4) qui s'est améliorée pour passer à un grade ≤ 2 et qui est maîtrisée au moyen d'une hormonothérapie substitutive, lorsqu'indiquée, la poursuite du

Effets indésirables à médiation immunitaire	Sévérité	Modification recommandée
		traitement avec KEYTRUDA® peut être envisagée après une réduction progressive de la dose de corticostéroïdes, si requis. Autrement, le traitement doit être cessé. L'hypothyroïdie peut être traitée au moyen d'une hormonothérapie substitutive sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement.
Hépatite Pour l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques chez les patients atteints d'un AR recevant un traitement d'association avec l'axitinib, consulter les recommandations posologiques qui suivent ce tableau.	Modérée (grade 2) avec un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou d'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 à 5 fois la LSN ou un taux de bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN	Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1*
	Grade ≥ 3 avec un taux d'ASAT ou d'ALAT > 5 fois la LSN ou un taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN	Cesser définitivement
	Chez les patients avec des métastases hépatiques et une élévation modérée (grade 2) du taux d'ASAT ou d'ALAT au début du traitement, s'ils présentent une augmentation ≥ 50 % du taux d'ASAT ou d'ALAT par rapport aux valeurs initiales pendant au moins 1 semaine	Cesser définitivement
Réactions cutanées, syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique	Réactions cutanées sévères (grade 3) ou cas soupçonné de syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique	Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1*
	Réactions cutanées sévères (grade 4) ou cas confirmé de syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique	Cesser définitivement
Autres effets indésirables à médiation immunitaire	Selon la sévérité et le type d'effet (grade 2 ou 3)	Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1*
	Myocardite, encéphalite ou syndrome de Guillain-Barré sévère ou potentiellement fatal (grade 3 ou 4)	Cesser définitivement
	Effet potentiellement fatal (grade 4) ou sévère et récurrent (grade 3)	Cesser définitivement
Réactions liées à la perfusion	Sévères ou potentiellement fatales (grade 3 ou 4)	Cesser définitivement
Remarque : Grades de toxicité selon l'échelle CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) du <i>National Cancer Institute</i> (NCI) des États-Unis, version 4. * Cesser définitivement l'administration de KEYTRUDA® si la dose de corticostéroïde ne peut être réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou l'équivalent par jour dans les 12 semaines suivant le début du traitement ou si l'effet toxique lié au traitement ne revient pas au grade 0 ou 1 dans les 12 semaines suivant la dernière dose de KEYTRUDA®.		

Dans le cas des patients atteints d'un LHC ou d'un LMPCB présentant une toxicité hématologique de grade 4, le traitement avec KEYTRUDA® doit être suspendu jusqu'à ce que les réactions indésirables s'améliorent et passent au grade 0 ou 1.

Chez les patients atteints d'un AR traités avec KEYTRUDA® en association avec l'axitinib :

- Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est au moins 3 fois supérieur à la LSN, mais moins de 10 fois, sans que le taux de bilirubine totale concomitant soit ≥ 2 fois supérieur à la LSN, suspendre l'administration de KEYTRUDA® et de l'axitinib jusqu'à ce que ces effets indésirables passent aux grades 0 ou 1. Envisager une corticothérapie. Une fois le patient rétabli, envisager de traiter de nouveau avec un seul des deux médicaments ou avec les deux de façon successive. Si le traitement avec l'axitinib est repris, il convient d'envisager de réduire la dose conformément à la monographie de l'axitinib.
- Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est au moins 10 fois supérieur à la LSN, ou si le taux d'ALAT ou d'ASAT est plus de 3 fois supérieur à la LSN et que le taux de bilirubine totale concomitant est au moins 2 fois supérieur à la LSN, cesser définitivement l'administration de KEYTRUDA® et de l'axitinib, et envisager une corticothérapie.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m²). KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m²).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

Indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 : Les patients avec un indice de performance de l'ECOG ≥ 2 ont été exclus des essais cliniques (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Modifications recommandées pour la dose de lenvatinib administré en association avec KEYTRUDA® :

En vue d'une administration concomitante avec le lenvatinib, consulter la monographie du produit publiée par le fabricant afin d'obtenir de l'information sur la prise en charge des effets toxiques, sur les directives de modifications posologiques pour les populations particulières et sur les contre-indications. Lorsque KEYTRUDA® est administré en association avec le lenvatinib, cesser d'administrer l'un des deux médicaments ou les deux, réduire la dose ou cesser définitivement l'administration du lenvatinib, s'il y a lieu (voir le [Tableau 1](#)). Les réductions de dose de KEYTRUDA® ne sont pas recommandées. Interrompre le traitement avec le lenvatinib, réduire la dose ou cesser définitivement l'administration conformément aux directives figurant dans la monographie du lenvatinib.

Modifications recommandées pour la dose d'axitinib administré en association avec KEYTRUDA® :

En vue d'une administration concomitante avec l'axitinib, consulter la monographie du produit publiée par le fabricant afin d'obtenir de l'information sur la prise en charge des effets toxiques, sur les directives de modifications posologiques pour les populations particulières et sur les contre-indications. Lorsque KEYTRUDA® est administré en association avec l'axitinib pour le traitement de l'adénocarcinome rénal, cesser d'administrer l'un des deux médicaments ou les deux, s'il y a lieu (voir le [Tableau 1](#)). Les réductions de doses de KEYTRUDA® ne sont pas recommandées. Suspendre le traitement, réduire la dose ou cesser définitivement l'administration de l'axitinib conformément aux directives figurant dans la monographie de l'axitinib.

Modifications recommandées pour la dose des agents chimiothérapeutiques administrés en association avec KEYTRUDA® pour le traitement du CSTN :

En vue d'une administration concomitante avec une ou plusieurs autres chimiothérapies, consulter la monographie du produit publiée par le fabricant afin d'obtenir de l'information sur la prise en charge des effets toxiques, sur les directives de modifications posologiques pour les populations particulières et sur les contre-indications. Lorsque KEYTRUDA® est administré en association avec une chimiothérapie pour le traitement du CSTN, cesser d'administrer l'un des deux médicaments ou les deux, s'il y a lieu. Les réductions de doses de KEYTRUDA® ne sont pas recommandées. Suspendre le traitement, réduire la dose ou cesser définitivement l'administration d'agents chimiothérapeutiques conformément aux directives figurant dans les monographies respectives.

4.3 Reconstitution

Préparation pour l'administration par voie intraveineuse

- Garder à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas agiter.
- Laisser le flacon de KEYTRUDA® atteindre la température ambiante.
- Avant la dilution, le flacon de liquide peut rester à l'extérieur du réfrigérateur (températures de 25 °C ou moins) pendant une période allant jusqu'à 24 heures.
- Avant l'administration, il faut examiner visuellement les produits administrés par voie parentérale afin de déceler la présence de particules étrangères et toute décoloration. La solution KEYTRUDA® est limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaunâtre. Jeter le flacon si la solution contient des particules visibles. Diluer la solution KEYTRUDA® avant l'administration par voie intraveineuse.
- Prélever le volume requis (jusqu'à 4 mL [100 mg]) du ou des flacon(s) de KEYTRUDA® et le transférer dans un sac pour perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium à 0,9 % ou du glucose (dextrose) à 5 % pour préparer une solution diluée à une concentration finale de 1 à 10 mg/mL. Mélanger la solution diluée en la renversant délicatement (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

Entreposage de la solution diluée

- Ne pas congeler la solution pour perfusion.
- Le produit ne contient pas d'agent de conservation. Le produit dilué doit être utilisé immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution diluée KEYTRUDA® peut être conservée à température ambiante pendant un temps cumulatif allant jusqu'à 6 heures. La solution diluée KEYTRUDA® peut également être conservée au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C; cependant, le temps écoulé à partir de la dilution de KEYTRUDA® jusqu'à la fin de la perfusion ne doit pas dépasser 96 heures. S'ils sont réfrigérés, laisser les flacons et les sacs pour perfusion intraveineuse atteindre la température ambiante avant de les utiliser.

4.4 Administration

- Des particules protéiques translucides ou blanches peuvent être visibles dans la solution diluée.
- Administrer la solution pour perfusion par voie intraveineuse pendant 30 minutes à l'aide d'un filtre intégré ou ajouté, stérile, apyrogène, à faible liaison protéique et à pores de 0,2 à 5 µm.
- Ne pas administrer de façon concomitante d'autres médicaments par la même tubulure.
- Jeter toute portion inutilisée qui reste dans le flacon.

4.5 Dose omise

Si une dose prévue de KEYTRUDA® est oubliée, elle doit être administrée le plus tôt possible. La fréquence d'administration doit être ajustée de manière à maintenir l'intervalle posologique prescrit.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage avec KEYTRUDA®. La dose maximale tolérée de KEYTRUDA® n'a pas été déterminée. Dans les essais cliniques, le profil d'innocuité observé chez les patients traités avec une dose allant jusqu'à 10 mg/kg était semblable à celui observé chez ceux recevant 2 mg/kg.

En cas de surdosage, il faut surveiller étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes d'effets indésirables et entreprendre le traitement symptomatique approprié.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution injectable à 100 mg/flacon de 4 mL	eau stérile pour injection, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80 et sucrose

Description

KEYTRUDA® est offert sous forme de :

- Solution injectable : flacon à dose unique renfermant une solution dont la concentration est de 100 mg/4 mL (25 mg/mL); solution limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaunâtre. Chaque flacon de 4 mL contient 100 mg de pembrolizumab avec un remplissage excédentaire contrôlé de 0,25 mL (contenu total par flacon : 4,25 mL).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

KEYTRUDA® (pembrolizumab) doit être administré sous la supervision de médecins ayant de l'expérience dans le traitement du cancer.

Lorsque KEYTRUDA® doit être administré en association avec le lenvatinib, il faut consulter la monographie du lenvatinib avant d'amorcer le traitement.

Les données décrites à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS reflètent l'exposition à KEYTRUDA® de 2 799 patients provenant de trois études cliniques ouvertes, avec répartition aléatoire et contrôlées contre comparateur actif (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 et KEYNOTE-010), auxquelles participaient 912 patients atteints d'un mélanome et 682 patients atteints d'un CPNPC, de même que d'une étude menée en un seul groupe (KEYNOTE-001) regroupant 655 patients atteints d'un mélanome et

550 patients atteints d'un CPNPC (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Ces données, désignées ci-après comme Ensemble des données d'innocuité de référence, constituent les données de référence contre lesquelles on a comparé les données d'innocuité recueillies auprès d'autres populations faisant l'objet d'une indication.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Immunitaire

Des effets indésirables à médiation immunitaire, y compris des cas sévères et des cas mortels, sont survenus chez des patients traités avec KEYTRUDA®. Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables à médiation immunitaire étaient réversibles et traités par l'interruption du traitement avec KEYTRUDA®, l'administration de corticostéroïdes ou des soins de soutien. Des effets indésirables à médiation immunitaire sont également survenus après la dernière dose de KEYTRUDA®. Des effets indésirables à médiation immunitaire touchant plus d'un système organique peuvent se produire simultanément.

Dans le cas d'effets indésirables à médiation immunitaire soupçonnés, il faut procéder à une évaluation adéquate du patient afin de confirmer l'étiologie ou d'écartier d'autres causes. Selon la gravité de l'effet indésirable, il convient de suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et d'envisager l'administration de corticostéroïdes. Dès que l'effet indésirable s'améliore et passe au grade 1 ou inférieur, on doit commencer à réduire la dose de corticostéroïdes et continuer de réduire progressivement la dose sur une période d'au moins un mois. Selon des données restreintes provenant d'études cliniques menées auprès de patients dont les effets indésirables à médiation immunitaire ne pouvaient pas être maîtrisés au moyen de corticostéroïdes, l'administration d'autres immunosuppresseurs à action générale peut être envisagée. Le traitement avec KEYTRUDA® peut être réinstauré dans les 12 semaines suivant la dernière dose de KEYTRUDA® si l'effet indésirable demeure de grade 1 ou inférieur et que la dose de corticostéroïdes a été réduite à une dose d'au plus 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent. Le traitement avec KEYTRUDA® doit cesser définitivement en cas de récurrence de tout effet indésirable à médiation immunitaire de grade 3 ou en cas de tout effet toxique à médiation immunitaire de grade 4, sauf dans les cas d'endocrinopathies maîtrisées au moyen d'une hormonothérapie substitutive (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Pneumonite à médiation immunitaire :

KEYTRUDA® peut causer une pneumonite à médiation immunitaire, y compris des cas mortels. Il faut surveiller chez les patients les signes et symptômes de la pneumonite. Les patients chez qui l'on soupçonne une pneumonite devront subir une évaluation radiographique et ceux présentant une pneumonite de grade 2 et plus devront recevoir des corticostéroïdes (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une réduction progressive de la dose). Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une pneumonite modérée (grade 2) ou le cesser définitivement en présence d'une pneumonite sévère (grade 3), potentiellement fatale (grade 4) ou modérée récurrente (grade 2) [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)].

Colite à médiation immunitaire :

KEYTRUDA® peut causer une colite à médiation immunitaire. Il faut surveiller chez les patients les signes et symptômes de la colite. Administrer des corticostéroïdes (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une réduction progressive de la dose) pour traiter une colite de grade 2 et plus. Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une colite modérée (grade 2) ou sévère (grade 3), ou le cesser définitivement en présence d'une colite potentiellement fatale (grade 4) [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)].

Hépatite à médiation immunitaire :

KEYTRUDA® peut causer une hépatite à médiation immunitaire. Il faut surveiller chez les patients tout changement de leur fonction hépatique. Administrer des corticostéroïdes (dose initiale de 0,5 à 1 mg/kg/jour [hépatite de grade 2] ou de 1 à 2 mg/kg/jour [hépatite de grade 3 ou plus] de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une réduction progressive de la dose) et, selon l'importance des hausses d'enzymes hépatiques, suspendre le traitement avec KEYTRUDA® ou le cesser définitivement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Néphrite et dysfonction rénale à médiation immunitaire :

KEYTRUDA® peut causer une néphrite à médiation immunitaire. Il faut surveiller chez les patients tout changement de leur fonction rénale. Administrer des corticostéroïdes (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une réduction progressive de la dose) pour traiter une néphrite de grade 2 ou plus. Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une néphrite modérée (grade 2) ou le cesser définitivement en présence d'une néphrite sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4) [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)].

Endocrinopathies à médiation immunitaire :

Des endocrinopathies sévères, y compris l'insuffisance surrénalienne (primaire ou secondaire), l'hypophysite, le diabète de type 1, l'acidocétose diabétique, l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, ont été observées chez des patients traités avec KEYTRUDA®.

Une hormonothérapie substitutive au long cours peut s'avérer nécessaire en présence d'endocrinopathies à médiation immunitaire.

Insuffisance surrénalienne

KEYTRUDA® peut causer une insuffisance surrénalienne (primaire ou secondaire). Il faut surveiller chez les patients les signes et symptômes de l'insuffisance surrénalienne. Administrer des corticostéroïdes et une hormonothérapie substitutive lorsque cela est indiqué sur le plan clinique. Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une insuffisance surrénalienne modérée (grade 2), suspendre ou cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une insuffisance surrénalienne sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4) [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)].

Hypophysite

KEYTRUDA® peut causer une hypophysite. Il faut surveiller chez les patients les signes et symptômes de l'hypophysite (y compris l'hypopituitarisme). Administrer des corticostéroïdes et une hormonothérapie substitutive lorsque cela est indiqué sur le plan clinique. Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une hypophysite modérée (grade 2), suspendre ou cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une hypophysite sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4) [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)].

Diabète de type 1

KEYTRUDA® peut causer un diabète de type 1, y compris une acidocétose diabétique, des états qui ont été signalés chez 6 (0,2 %) des 2 799 patients traités avec KEYTRUDA®. Il faut surveiller les patients afin de déceler une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes du diabète. Administrer de l'insuline en présence d'un diabète de type 1 et suspendre le traitement avec KEYTRUDA® dans les cas d'hyperglycémie sévère, jusqu'à ce que la maîtrise métabolique soit obtenue.

Troubles thyroïdiens

KEYTRUDA® peut causer des troubles thyroïdiens, y compris l'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie et la thyroïdite, des affections qui peuvent survenir en tout temps au cours du traitement. Il convient donc de surveiller les patients afin de déceler tout changement de leur fonction thyroïdienne (au début du traitement, sur une base périodique pendant le traitement, et tel qu'indiqué selon l'évaluation clinique) et les signes et les symptômes cliniques de troubles thyroïdiens (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'hypothyroïdie peut être prise en charge au moyen d'un traitement substitutif, sans qu'il ne soit nécessaire de suspendre le traitement et sans recourir aux corticostéroïdes. Les cas d'hyperthyroïdie peuvent être pris en charge au moyen d'un traitement symptomatique. Suspendre ou cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une hyperthyroïdie sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4) [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [Effets indésirables à médiation immunitaire](#) ci-dessous].

Réactions cutanées sévères

KEYTRUDA® peut causer des réactions cutanées à médiation immunitaire sévères. Il importe donc de surveiller chez les patients la survenue éventuelle de réactions cutanées sévères et d'écarter les autres causes possibles. Selon la gravité de la réaction cutanée, suspendre ou cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® et administrer des corticostéroïdes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'épidermolyse bulleuse toxique, y compris des cas ayant causé la mort, ont été signalés chez des patients traités avec KEYTRUDA®. En présence de signes ou de symptômes de l'une ou l'autre de ces affections, suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et diriger le patient vers un spécialiste afin que son état soit évalué et qu'un traitement soit instauré. En présence d'un cas confirmé de syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique, cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Autres effets indésirables à médiation immunitaire :

KEYTRUDA® peut causer d'autres effets indésirables à médiation immunitaire d'importance clinique, y compris des cas sévères et des cas mortels.

Selon la gravité de l'effet indésirable, il convient de suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et d'administrer des corticostéroïdes.

D'autres effets indésirables à médiation immunitaire d'importance clinique ont également été signalés chez moins de 1 % (sauf indication contraire) des 2 799 patients traités avec KEYTRUDA® et inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence : uvéite, arthrite (1,5 %), myosite, encéphalite, sarcoïdose, syndrome myasthénique/myasthénie grave (y compris une aggravation), vascularite, syndrome de Guillain-Barré, anémie hémolytique, pancréatite, myélite et hypoparathyroïdie.

Des cas de myocardite et de cholangite sclérosante ont été signalés dans le cadre d'autres études cliniques menées avec KEYTRUDA® ou après sa commercialisation.

Le rejet du greffon à la suite d'une greffe d'organe plein a été signalé chez des patients traités avec KEYTRUDA® après la commercialisation du produit. Le traitement au moyen de KEYTRUDA® peut accroître le risque de rejet chez les patients ayant reçu une greffe d'organe plein. Chez ces patients, il importe de soupeser les bienfaits d'un traitement au moyen de KEYTRUDA® en regard du risque de rejet.

Augmentation du taux d'enzymes hépatiques lorsque KEYTRUDA® est administré en association avec l'axitinib pour le traitement d'un AR :

Lorsque KEYTRUDA® est administré en association avec l'axitinib, une fréquence plus élevée que prévue d'augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) de grades 3 et 4 a été signalée chez les patients atteints d'un AR à un stade avancé (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il convient de surveiller les taux d'enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement, puis périodiquement au cours de celui-ci. Envisager une surveillance plus fréquente des enzymes hépatiques que lorsque ces médicaments sont utilisés en monothérapie. Suivre les directives concernant la prise en charge médicale pour ces deux médicaments (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et la monographie de l'axitinib).

Mortalité accrue chez les patients atteints d'un myélome multiple lorsque KEYTRUDA® est ajouté à un traitement au moyen d'un analogue de la thalidomide et de la dexaméthasone :

Dans le cadre de deux études cliniques avec répartition aléatoire menées auprès de patients atteints d'un myélome multiple, l'ajout de KEYTRUDA® à un traitement au moyen d'un analogue de la thalidomide et de la dexaméthasone – usage pour lequel aucun anticorps bloquant le PD-1 ni aucun anticorps bloquant le PD-L1 n'est indiqué – a entraîné une mortalité accrue. Le traitement de patients atteints d'un myélome multiple au moyen d'un anticorps bloquant le PD-1 ou d'un anticorps bloquant le PD-L1 en association avec un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone n'est pas recommandé hors du cadre d'études cliniques contrôlées.

Complications associées à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après un traitement avec KEYTRUDA® :

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) et de maladie veino-occlusive hépatique ont été signalés à la suite d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique qui avaient préalablement été traités avec KEYTRUDA®. Jusqu'à ce que de plus amples données soient disponibles, il convient de soupeser les bienfaits potentiels de la greffe de cellules souches hématopoïétiques et la possibilité d'un risque accru de complications liées à une telle greffe au cas par cas (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avant un traitement avec KEYTRUDA® :

Des cas de RGCH aiguës, y compris des cas mortels, ont été signalés après un traitement avec KEYTRUDA® chez des patients ayant déjà reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les patients qui ont eu une RGCH après la greffe pourraient présenter un risque accru de RGCH après un traitement avec KEYTRUDA®. Il convient de soupeser les bienfaits potentiels d'un traitement avec KEYTRUDA® et le risque de RGCH chez les patients ayant déjà reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Réactions liées à la perfusion

KEYTRUDA® peut causer des réactions sévères (de grade 3 ou plus) liées à la perfusion, y compris l'hypersensibilité et l'anaphylaxie, des réactions qui ont été signalées chez 6 (0,2 %) des 2 799 patients traités avec KEYTRUDA® et inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence. En cas de réactions liées à la perfusion, sévères ou menaçant le pronostic vital, il faut arrêter la perfusion et cesser

définitivement le traitement avec KEYTRUDA® (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Si les réactions liées à la perfusion sont légères ou modérées, on peut poursuivre le traitement avec KEYTRUDA® en surveillant étroitement le patient; une prémédication avec un antipyrétique et un antihistaminique peut être envisagée.

Surveillance et tests de laboratoire

Des tests des fonctions hépatique (taux de transaminases et de bilirubine hépatiques) et thyroïdienne ainsi que des électrolytes sériques doivent être effectués au début du traitement, sur une base périodique pendant le traitement, et tel qu'indiqué selon l'évaluation clinique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement, afin de déceler la présence éventuelle de signes et symptômes d'effets indésirables à médiation immunitaire dont les suivants : dyspnée, hypoxie, augmentation de la fréquence des selles, diarrhée, taux élevés de transaminases et de bilirubine, taux élevés de créatinine, éruption cutanée, prurit, céphalées, fatigue, hypotension, altération de l'état mental, troubles de la vision, douleur ou faiblesse musculaire et paresthésies (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Rénal

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m²). KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m²) [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Risque tératogène

KEYTRUDA® peut comporter un risque pour le fœtus; les femmes enceintes ou en âge de procréer doivent en être avisées (voir [7.1 Populations particulières](#), [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation du pembrolizumab chez les femmes enceintes. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec le pembrolizumab. Cependant, il a été démontré que l'inhibition de la voie de signalisation PD-L1 dans des modèles murins de grossesse perturbait la tolérance envers le fœtus et entraînait une augmentation des pertes fœtales (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Ces résultats indiquent qu'en raison du mode d'action de KEYTRUDA®, l'administration de ce médicament pendant la grossesse risque d'avoir des répercussions sur le fœtus, y compris une augmentation des taux d'avortement ou de mortinatalité. On sait que l'IgG4 humaine traverse la barrière placentaire. Puisque le pembrolizumab est une IgG4, il peut donc être transmis de la mère au fœtus. La prise de KEYTRUDA® n'est pas recommandée durant la grossesse, sauf si les bienfaits cliniques escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Femmes en âge de procréer : Il faut vérifier si les femmes sont enceintes ou non avant d'amorcer un traitement avec KEYTRUDA®. Il y a lieu de conseiller aux femmes qui peuvent devenir enceintes d'utiliser une méthode de contraception des plus efficaces et de prendre des mesures pour éviter une grossesse pendant qu'elles reçoivent un traitement avec KEYTRUDA® et pendant au moins quatre mois suivant l'administration de la dernière dose de KEYTRUDA® (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Femmes qui allaitent : On ignore si KEYTRUDA® est excrété dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments sont sécrétés dans le lait maternel humain, une décision doit être prise concernant l'interruption de l'allaitement ou du traitement avec KEYTRUDA® en tenant compte du bienfait de l'allaitement pour l'enfant et du bienfait du traitement avec KEYTRUDA® pour la mère. Comme KEYTRUDA® est susceptible d'avoir des effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant un traitement avec KEYTRUDA® et pendant au moins quatre mois après l'administration de la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'expérience avec KEYTRUDA® chez les enfants est limitée comparativement à celle chez les adultes. Le mode d'action du pembrolizumab chez les enfants devrait être comparable à celui chez les adultes. Ce qui signifie que les effets indésirables liés à KEYTRUDA® rapportés chez les adultes peuvent aussi se produire chez les enfants. Dans le cadre d'une étude de phase I/II regroupant des enfants atteints de cancers à un stade avancé, des effets indésirables à médiation immunitaire ont été observés, notamment les suivants : pneumonite, colite, troubles thyroïdiens (hyperthyroïdie, hypothyroïdie et thyroïdite) et réactions cutanées. Des réactions liées à la perfusion ont également été observées (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'effet de KEYTRUDA® sur le développement des enfants n'a pas été établi. Il faut surveiller chez les patients pédiatriques les signes et les symptômes d'effets indésirables à médiation immunitaire ou de réactions liées à la perfusion et les prendre en charge tel que décrit dans les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Les données d'efficacité chez les enfants atteints d'un LHc, d'un LMPCB ou d'un mélanome de stade IIB ou IIC (chez les enfants âgés de 12 ans et plus) ont été extrapolées à partir des données obtenues auprès des populations adultes correspondantes (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (moins de 65 ans). Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire dans cette population de patients. Les données quant à l'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA® sont limitées chez les personnes âgées de 65 ans et plus (n = 46) atteintes d'un LHc.

La fréquence des effets indésirables observée chez les patients de 65 ans et plus et chez ceux de moins de 65 ans atteints d'un AR traités avec KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib est présentée à la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA® ont été évaluées auprès des 2 799 patients de l'Ensemble des données d'innocuité de référence et ayant reçu KEYTRUDA® pour le traitement du mélanome, non résecable ou métastatique, ou du CPNPC métastatique. Au total, 1 567 patients atteints d'un mélanome (699 ayant déjà été traités avec l'ipilimumab et 868 n'ayant jamais été traités avec l'ipilimumab) et 1 232 patients atteints d'un CPNPC ont été traités. L'innocuité est décrite pour la population regroupée de 2 799 patients de l'Ensemble des données d'innocuité de référence et recevant l'une des trois doses étudiées (2 mg/kg toutes les 3 semaines, 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines). La durée médiane du traitement était de 4,2 mois (intervalle de 1 jour à 30,4 mois); 1 153 patients ont été traités pendant au moins 6 mois et 600 patients ont été traités pendant au moins un an.

Le traitement avec KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 5 % des patients atteints d'un mélanome ou d'un CPNPC.

Des effets indésirables graves liés au traitement signalés jusqu'à 90 jours après la dernière dose de KEYTRUDA® sont survenus chez 10 % des patients recevant ce médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). De ces effets indésirables graves liés au traitement, ceux qui se sont manifestés chez plus de dix patients (sur 2 799) étaient les suivants : pneumonite (n = 44), colite (n = 25), diarrhée (n = 17) et pyrexie (n = 10).

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Effets indésirables à médiation immunitaire

Des effets indésirables à médiation immunitaire ont été signalés parmi les 2 799 patients traités avec KEYTRUDA® et inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence.

Le [Tableau 3](#) présente la fréquence des effets indésirables à médiation immunitaire selon le grade qui sont survenus chez des patients traités avec KEYTRUDA®.

Tableau 3 – Effets indésirables à médiation immunitaire

Effet indésirable	KEYTRUDA® 2 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines n = 2 799				
	Tous les grades (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)
Hypothyroïdie	8,5	6,2	0,1	0	0
Hyperthyroïdie	3,4	0,8	0,1	0	0
Pneumonite	3,4	1,3	0,9	0,3	0,1
Colite	1,7	0,4	1,1	< 0,1	0
Insuffisance surrénalienne	0,8	0,3	0,3	< 0,1	0
Hépatite	0,7	0,1	0,4	< 0,1	0
Hypophysite	0,6	0,2	0,3	< 0,1	0
Néphrite	0,3	0,1	0,1	< 0,1	0
Diabète de type 1	0,2	< 0,1	0,1	0,1	0

Chez les patients atteints d'un LHC (n = 389) traités avec KEYTRUDA® en monothérapie, la fréquence de l'hypothyroïdie était de 17 % (tous des cas de grade 1 ou 2) et celle des cas de grade 3, de 0,4 %. Chez les patients ayant subi une résection complète d'un mélanome de stade III, la fréquence des cas d'hypothyroïdie était de 14,7 % (tous les grades) et celle des cas de grade 3, de 0 %, tandis que la fréquence des cas d'hyperthyroïdie était de 10,4 % (tous les grades) et celle des cas de grade 3, de 0,2 %.

Chez les patients atteints d'un CETC traités avec KEYTRUDA® en monothérapie (n = 909), la fréquence de l'hypothyroïdie était de 16,1 % (tous les grades) et celle des cas de grade 3, de 0,3 %. Chez les patients atteints de CETC traités avec KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie à base de platine et de

fluorouracil (FU) [n = 276], la fréquence de l'hypothyroïdie était de 15,9 %, et tous les cas étaient de grade 1 ou 2.

Chez les patients ayant un AR réséqué traités avec KEYTRUDA® en monothérapie comme traitement adjuvant (n = 488), la fréquence de l'hypothyroïdie était de 21 % (tous les grades) et celle des cas de grade 3, de 0,2 %, tandis que la fréquence des cas d'hyperthyroïdie était de 12 % (tous les grades) et celle des cas de grade 3, de 0,2 %.

Dans des études individuelles portant sur des patients atteints d'un CPNPC traités avec KEYTRUDA® en monothérapie (n total = 2 022), la fréquence des cas de pneumonite (tous les grades) variait de 3,8 % à 8,3 %. Chez les patients atteints d'un LHc traités avec KEYTRUDA® en monothérapie, la fréquence des cas de pneumonite (tous les grades) se situait entre 5,2 % et 10,8 % pour les patients des études KEYNOTE-087 (n = 210) et KEYNOTE-204 (n = 148), respectivement.

Chez les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde traités avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine (n = 405), la fréquence des cas de néphrite était de 1,7 % (tous les grades) et celle des cas de grades 3 et 4, de 1,0 % et 0,5 %, respectivement.

Chez les patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre et traitées avec KEYTRUDA® à 200 mg en association avec le lenvatinib (n = 94), la fréquence de l'hypothyroïdie était de 51,1 % (tous les grades) et celle des cas de grade 3, de 1,1 %. Une pancréatite a été signalée chez 3 patientes (3,2 %), et une pancréatite de grade 3 est survenue chez 2,1 % des patientes. Une néphrite est survenue chez 2,1 % des patientes, et une néphrite de grade 3, chez 1,1 % des patientes.

Chez les patients atteints d'un CSTN de stade précoce à haut risque et traités avec KEYTRUDA® comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, puis comme traitement adjuvant en monothérapie, après la chirurgie (n = 783), la fréquence des cas d'insuffisance surrénalienne et d'hypophysite était de 2,6 % et de 1,9 %, respectivement.

Chez les patients atteints d'un AR à un stade avancé ou métastatique traités avec KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib (n = 352), la fréquence des cas d'hypothyroïdie était de 47 % (tous les grades) et celle des cas de grade 3, de 1,4 %; aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été relevé. La fréquence des cas de pneumonite était de 5,4 % (tous les grades), celle des cas de grade 3, de 1,4 %, et celle des cas de grades 4 et 5, de 0,3 % chacun. La fréquence des cas de pancréatite était de 2,8 % (tous les grades) et celle des cas de grades 3 et 4, de 1,4 % et 0,3 %, respectivement. La fréquence des cas d'hépatite était de 2,0 % (tous les grades), celle des cas de grade 3, de 0,9 %, et celle des cas de grades 4 et 5, de 0,3 % chacun. La fréquence des cas de néphrite était de 1,7 % (tous les grades) et celle des cas de grades 3 et 5, de 0,9 % et 0,3 %, respectivement.

L'information sur les effets indésirables à médiation immunitaire présentée ci-après provient des données des patients traités avec KEYTRUDA® inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence (n = 2 799).

Pneumonite :

Le temps médian écoulé avant l'apparition de la pneumonite était de 3,3 mois (intervalle de 2 jours à 19,3 mois) et la durée médiane était de 1,5 mois (intervalle de 1 jour à 17,2+ mois). La pneumonite est survenue plus souvent chez les patients qui avaient déjà reçu une radiation thoracique (6,9 %) que chez ceux qui n'avaient pas de tels antécédents (2,9 %). La pneumonite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 36 (1,3 %) patients. Elle s'est résorbée chez 55 des 94 patients (59 %).

Colite :

Le temps médian écoulé avant l'apparition de la colite était de 3,5 mois (intervalle de 10 jours à 16,2 mois) et la durée médiane était de 1,3 mois (intervalle de 1 jour à 8,7+ mois). La colite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 15 (0,5 %) patients. La colite s'est résorbée chez 41 des 48 patients (85 %).

Hépatite :

Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'hépatite était de 1,3 mois (intervalle de 8 jours à 21,4 mois) et la durée médiane était de 1,8 mois (intervalle de 8 jours à 20,9+ mois). L'hépatite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 6 (0,2 %) patients. L'hépatite s'est résorbée chez 15 des 19 patients (79 %).

Néphrite et dysfonction rénale :

Le temps médian écoulé avant l'apparition de la néphrite était de 5,1 mois (intervalle de 12 jours à 12,8 mois) et la durée médiane était de 3,3 mois (intervalle de 12 jours à 8,9+ mois). La néphrite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 3 (0,1 %) patients. La néphrite s'est résorbée chez 5 des 9 patients (56 %).

Endocrinopathies :

Insuffisance surrénalienne :

Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'insuffisance surrénalienne était de 5,3 mois (intervalle de 26 jours à 16,6 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (intervalle de 4 jours à 1,9+ année). L'insuffisance surrénalienne a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 1 (< 0,1 %) patient. L'insuffisance surrénalienne s'est résorbée chez 5 des 22 patients (23 %).

Hypophysite :

Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'hypophysite était de 3,7 mois (intervalle de 1 jour à 11,9 mois) et la durée médiane était de 4,7 mois (intervalle de 8+ jours à 12,7+ mois). L'hypophysite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 4 (0,1 %) patients. L'hypophysite s'est résorbée chez 7 des 17 patients (41 %).

Hyperthyroïdie :

Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'hyperthyroïdie était de 1,4 mois (intervalle de 1 jour à 21,9 mois) et la durée médiane était de 2,1 mois (intervalle de 3 jours à 15,0+ mois). L'hyperthyroïdie a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 2 (< 0,1 %) patients. L'hyperthyroïdie s'est résorbée chez 71 des 96 patients (74 %).

Hypothyroïdie :

Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'hypothyroïdie était de 3,5 mois (intervalle de 1 jour à 18,9 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (intervalle de 2 jours à 27,7+ mois). Un (< 0,1 %) patient a abandonné le traitement avec KEYTRUDA® en raison d'une hypothyroïdie.

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour de l'information sur les réactions cutanées à médiation immunitaire sévères et sur d'autres effets indésirables à médiation immunitaire d'importance clinique.

Mélanome

Le traitement a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 5,4 % des 555 patients recevant KEYTRUDA® et chez 9,4 % des 256 patients recevant l'ipilimumab.

Au cours de l'étude KEYNOTE-002, le profil des effets indésirables obtenu avec les doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg était semblable. Par conséquent, un résumé des résultats sur l'innocuité est fourni dans une analyse regroupant les données des patients (n = 357) des 2 groupes recevant KEYTRUDA®. Les effets indésirables qui ont mené à la cessation définitive du traitement se sont manifestés chez 12 % des patients recevant KEYTRUDA®; les plus courants (≥ 1 %) ont été les suivants : détérioration générale de l'état de santé physique (1 %), asthénie (1 %), dyspnée (1 %), pneumonite (1 %) et œdème généralisé (1 %). Les effets indésirables ayant mené à une interruption du traitement avec KEYTRUDA® se sont manifestés chez 14 % des patients. Les plus courants (≥ 1 %) ont été les suivants : dyspnée (1 %), diarrhée (1 %) et éruption maculopapuleuse (1 %). Les effets indésirables le plus fréquemment associés à KEYTRUDA® (rapportés chez au moins 20 % des patients) étaient la fatigue, le prurit, l'éruption cutanée, la constipation, les nausées, la diarrhée et une diminution de l'appétit.

Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé à l'analyse définitive et, par conséquent, au terme d'une période de suivi prolongée, aucun changement d'importance n'est survenu quant au profil d'innocuité du pembrolizumab.

Le [Tableau 4](#) résume les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients de l'étude KEYNOTE-006 atteints d'un mélanome et traités avec KEYTRUDA®. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés chez au moins 15 % des patients) étaient la diarrhée et la fatigue.

Au cours de l'étude KEYNOTE-006, le profil des effets indésirables était comparable chez les patients ayant reçu KEYTRUDA® toutes les 2 semaines et chez ceux l'ayant reçu toutes les 3 semaines; par conséquent, le résumé des données sur l'innocuité est présenté sous la forme d'une analyse des données regroupées des patients des 2 groupes de traitement (n = 555). Le traitement a été cessé définitivement en raison d'effets indésirables chez 9 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt permanent du médicament à l'étude et survenus chez plus de 1 patient étaient les suivants : colite (1,4 %), hépatite auto-immune (0,7 %), réaction allergique (0,4 %), polyneuropathie (0,4 %) et insuffisance cardiaque (0,4 %). Le traitement a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 21 % des patients. L'effet indésirable le plus courant (≥ 1 %) était la diarrhée (2,5 %). Les effets indésirables les plus courants (signalés chez au moins 20 % des patients) étaient la fatigue et la diarrhée.

Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été détecté dans le cadre de l'analyse définitive. Après la période de suivi supplémentaire de 9 mois qui s'est déroulée entre la deuxième analyse provisoire et l'analyse définitive, aucun changement d'importance n'est survenu quant au profil d'innocuité du pembrolizumab.

Tableau 4 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) dans les groupes combinés recevant KEYTRUDA® et dans le groupe recevant l'ipilimumab, chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-006

Effet indésirable	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines (n = 555)			Ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 256)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Anémie	9 (1,6)	2 (0,4)	0	1 (0,4)	1 (0,4)	0
Troubles endocriniens						
Hyperthyroïdie	24 (4,3)	0	0	6 (2,3)	1 (0,4)	0
Hypothyroïdie	46 (8,3)	1 (0,2)	0	2 (0,8)	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Douleur abdominale	15 (2,7)	0	0	15 (5,9)	0	0
Douleur dans le haut de l'abdomen	7 (1,3)	0	0	1 (0,4)	0	0
Colite	12 (2,2)	7 (1,3)	2 (0,4)	19 (7,4)	14 (5,5)	2 (0,8)
Constipation	12 (2,2)	0	0	5 (2,0)	0	0
Diarrhée	87 (15,7)	10 (1,8)	0	58 (22,7)	8 (3,1)	0
Sécheresse de la bouche	31 (5,6)	0	0	1 (0,4)	0	0
Nausées	59 (10,6)	1 (0,2)	0	22 (8,6)	1 (0,4)	0
Vomissements	15 (2,7)	1 (0,2)	0	14 (5,5)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration						
Asthénie	63 (11,4)	1 (0,2)	0	16 (6,3)	2 (0,8)	0
Fatigue	111 (20,0)	1 (0,2)	0	39 (15,2)	3 (1,2)	0
Syndrome pseudo-grippal	8 (1,4)	0	0	4 (1,6)	1 (0,4)	0
Pyrexie	14 (2,5)	0	0	6 (2,3)	0	0
Lésions, intoxications et complications d'une intervention						
Réaction liée à la perfusion	6 (1,1)	0	0	0	0	0
Investigations						
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	16 (2,9)	1 (0,2)	0	9 (3,5)	1 (0,4)	1 (0,4)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	20 (3,6)	0	1 (0,2)	6 (2,3)	2 (0,8)	0
Augmentation de la bilirubine	7 (1,3)	0	0	0	0	0
Hausse de la créatinémie	7 (1,3)	0	0	1 (0,4)	0	0
Diminution de l'hormone thyroïdienne dans le sang	6 (1,1)	0	0	2 (0,8)	1 (0,4)	0
Perte de poids	6 (1,1)			5 (2,0)	1 (0,4)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	35 (6,3)	0	0	20 (7,8)	0	0
Hypocalcémie	8 (1,4)	0	0	0	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	58 (10,5)	1 (0,2)	0	13 (5,1)	2 (0,8)	0
Arthrite	6 (1,1)	0	0	0	0	0
Dorsalgie	12 (2,2)	0	0	0 (0,0)	0	0
Spasmes musculaires	7 (1,3)	0	0	1 (0,4)	0	0
Myalgie	25 (4,5)	1 (0,2)	0	5 (2,0)	1 (0,4)	0
Douleur aux extrémités	7 (1,3)	2 (0,4)	0	1 (0,4)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines (n = 555)			Ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 256)		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles du système nerveux						
Étourdissements	9 (1,6)	0	0	2 (0,8)	0	0
Dysgueusie	15 (2,7)	0	0	3 (1,2)	0	0
Céphalées	15 (2,7)	0	0	9 (3,5)	0	0
Troubles psychiatriques						
Insomnie	7 (1,3)	0	0	0	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	22 (4,0)	0	0	0	0	0
Dyspnée	12 (2,2)	1 (0,2)	0	3 (1,2)	1 (0,4)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Sécheresse de la peau	14 (2,5)	0	0	3 (1,2)	0	0
Eczéma	7 (1,3)	0	0	1 (0,4)	0	0
Érythème	11 (2,0)	0	0	5 (2,0)	0	0
Changement de la couleur des cheveux	6 (1,1)	0	0	0	0	0
Papule	6 (1,1)	0	0	0	0	0
Prurit	79 (14,2)	0	0	65 (25,4)	1 (0,4)	0
Éruption cutanée	78 (14,1)	0	0	37 (14,5)	1 (0,4)	1 (0,4)
Éruption maculopapuleuse	16 (2,9)	1 (0,2)	0	7 (2,7)	1 (0,4)	0
Éruption prurigineuse	7 (1,3)	0	0	4 (1,6)	0	0
Dépigmentation de la peau	9 (1,6)	0	0	0	0	0
Vitiligo	56 (10,1)	0	0	4 (1,6)	0	0
Troubles vasculaires						
Bouffées vasomotrices	6 (1,1)	0	0	2 (0,8)	0	0

Tableau 5 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) dans les groupes combinés recevant KEYTRUDA®, et dans le groupe recevant une chimiothérapie, chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-002

Effet indésirable	KEYTRUDA® 2 ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 357			Chimiothérapie n = 171		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Anémie	12 (3,4)	1 (0,3)	0	35 (20,5)	9 (5,3)	0
Troubles auditifs et labyrinthiques						
Vertiges	5 (1,4)	0	0	2 (1,2)	0	0
Troubles endocriniens						
Hyperthyroïdie	8 (2,2)	0	0	0	0	0
Hypothyroïdie	22 (6,2)	0	0	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Douleur abdominale	10 (2,8)	1 (0,3)	0	4 (2,3)	0	0
Colite	4 (1,1)	2 (0,6)	0	0	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 2 ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 357			Chimiothérapie n = 171		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Constipation	14 (3,9)	0	0	14 (8,2)	0	0
Diarrhée	34 (9,5)	2 (0,6)	0	14 (8,2)	3 (1,8)	0
Sécheresse de la bouche	6 (1,7)	0	0	0	0	0
Nausées	24 (6,7)	1 (0,3)	0	56 (32,7)	3 (1,8)	1 (0,6)
Vomissements	12 (3,4)	2 (0,6)	0	26 (15,2)	3 (1,8)	1 (0,6)
Troubles généraux et au site d'administration						
Asthénie	14 (3,9)	2 (0,6)	0	10 (5,8)	1 (0,6)	0
Frissons	11 (3,1)	0	0	6 (3,5)	0	0
Fatigue	92 (25,8)	3 (0,8)	0	62 (36,3)	8 (4,7)	0
Syndrome pseudo-grippal	9 (2,5)	0	0	1 (0,6)	0	0
Malaise	4 (1,1)	0	0	1 (0,6)	0	0
Cedème périphérique	8 (2,2)	0	0	4 (2,3)	0	0
Pyrexie	17 (4,8)	0	0	8 (4,7)	1 (0,6)	0
Investigations						
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	11 (3,1)	1 (0,3)	0	3 (1,8)	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	10 (2,8)	2 (0,6)	0	0	0	0
Augmentation de la phosphatase alcaline	6 (1,7)	0	0	0	0	0
Augmentation de la bilirubine	4 (1,1)	0	0	3 (1,8)	0	0
Diminution du nombre de lymphocytes	4 (1,1)	1 (0,3)	0	7 (4,1)	2 (1,2)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	25 (7,0)	2 (0,6)	0	26 (15,2)	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	25 (7,0)	2 (0,6)	0	9 (5,3)	1 (0,6)	0
Dorsalgie	5 (1,4)	0	0	2 (1,2)	1 (0,6)	0
Rigidité articulaire	4 (1,1)	0	0	1 (0,6)	0	0
Myalgie	16 (4,5)	2 (0,6)	0	10 (5,8)	1 (0,6)	0
Douleur aux extrémités	4 (1,1)	0	0	3 (1,8)	0	0
Troubles du système nerveux						
Dysgueusie	4 (1,1)	0	0	7 (4,1)	0	0
Céphalées	12 (3,4)	0	0	6 (3,5)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	12 (3,4)	0	0	1 (0,6)	0	0
Dyspnée	12 (3,4)	0	1 (0,3)	4 (2,3)	0	0
Pneumonite	4 (1,1)	2 (0,6)	0	0	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Alopécie	6 (1,7)	0	0	35 (20,5)	1 (0,6)	0
Dermatite acnéiforme	4 (1,1)	0	0	0	0	0
Sécheresse de la peau	18 (5,0)	0	0	2 (1,2)	0	0
Eczéma	7 (2,0)	0	0	0	0	0
Érythème	4 (1,1)	0	0	4 (2,3)	0	0
Hyperhidrose	4 (1,1)	0	0	2 (1,2)	0	0
Prurit	79 (22,1)	0	0	6 (3,5)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 2 ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 357			Chimiothérapie n = 171		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Éruption cutanée	39 (10,9)	0	0	8 (4,7)	0	0
Éruption généralisée	4 (1,1)	0	0	1 (0,6)	0	0
Éruption maculopapuleuse	15 (4,2)	2 (0,6)	0	0	0	0
Dépigmentation de la peau	6 (1,7)	0	0	0	0	0
Vitiligo	19 (5,3)	0	0	2 (1,2)	0	0

Traitement adjuvant du mélanome

Parmi les 969 patients présentant un mélanome de stade IIB ou IIC réséqué recevant KEYTRUDA® dans le cadre de l'étude KEYNOTE-716, la durée médiane d'exposition à KEYTRUDA® était de 11,1 mois. Les effets indésirables observés parmi les patients présentant un mélanome de stade IIB ou IIC réséqué traités par KEYTRUDA® en monothérapie étaient généralement semblables à ceux observés chez les 1 019 patients atteints d'un mélanome de stade III réséqué ayant participé à l'étude KEYNOTE-054 et chez les 2 799 patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique, ou d'un CPNPC.

Le [Tableau 6](#) résume les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients de l'étude KEYNOTE-716 qui présentaient un mélanome réséqué et qui ont été traités avec KEYTRUDA®. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés chez au moins 15 % des patients) étaient le prurit, la fatigue, la diarrhée et l'éruption cutanée. Le traitement avec KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 15 % des patients au cours de l'étude KEYNOTE-716. Les effets indésirables liés au traitement les plus courants ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude étaient la colite (n = 5, 1,0 %) et l'hépatite auto-immune (n = 5, 1,0 %). Le temps médian écoulé avant l'abandon du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 4,9 mois. Aucun décès lié aux effets indésirables liés au traitement n'a été rapporté ni dans le groupe recevant KEYTRUDA® ni dans le groupe recevant le placebo.

Le [Tableau 7](#) résume les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients de l'étude KEYNOTE-054 qui présentaient un mélanome réséqué et qui ont été traités avec KEYTRUDA®. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés chez au moins 15 % des patients) étaient la diarrhée, la fatigue et le prurit. Le traitement avec KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 12 % des patients au cours de l'étude KEYNOTE-054. L'effet indésirable lié au traitement le plus courant, ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude, était la pneumonite (n = 7, 1,4 %). Le temps médian écoulé avant l'abandon du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 5,8 mois. Dans le groupe recevant KEYTRUDA®, 2 (0,4 %) décès ont été rapportés : réaction d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (n = 1), myosite auto-immune s'accompagnant d'une insuffisance respiratoire (n = 1).

Tableau 6 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) chez les patients présentant un mélanome de stade IIB ou IIC entièrement résecté et traités avec KEYTRUDA®, chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-716

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 483			Placebo n = 486		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Anémie	6 (1,2)	0	0	2 (0,4)	0	0
Troubles auditifs et labyrinthiques						
Vertiges	3 (0,6)	0	0	6 (1,2)	0	0
Troubles endocriniens						
Insuffisance surrénalienne	11 (2,3)	4 (0,8)	0	0	0	0
Thyroïdite auto-immune	5 (1,0)	0	0	1 (0,2)	0	0
Hyperthyroïdie	48 (9,9)	1 (0,2)	0	3 (0,6)	0	0
Hypophysite	5 (1,0)	1 (0,2)	0	0	0	0
Hypopituitarisme	5 (1,0)	2 (0,4)	0	0	0	0
Hypothyroïdie	70 (14,5)	0	0	12 (2,5)	0	0
Troubles oculaires						
Sécheresse oculaire	6 (1,2)	0	0	5 (1,0)	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Douleur abdominale	11 (2,3)	0	0	12 (2,5)	0	0
Douleur dans le haut de l'abdomen	8 (1,7)	0	0	8 (1,6)	0	0
Colite	12 (2,5)	5 (1,0)	0	3 (0,6)	0	0
Constipation	9 (1,9)	0	0	11 (2,3)	0	0
Diarrhée	85 (17,6)	5 (1,0)	0	51 (10,5)	1 (0,2)	0
Sécheresse de la bouche	22 (4,6)	0	0	8 (1,6)	0	0
Nausées	38 (7,9)	0	0	31 (6,4)	0	0
Stomatite	10 (2,1)	0	0	3 (0,6)	0	0
Vomissements	14 (2,9)	0	0	5 (1,0)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration						
Asthénie	43 (8,9)	1 (0,2)	0	40 (8,2)	0	0
Frissons	7 (1,4)	0	0	2 (0,4)	0	0
Œdème périphérique	5 (1,0)	0	0	5 (1,0)	0	0
Fatigue	98 (20,3)	1 (0,2)	0	87 (17,9)	0	0
Syndrome pseudo-grippal	1 (0,2)	0	0	5 (1,0)	0	0
Douleur	5 (1,0)	0	0	0	0	0
Pyrexie	5 (1,0)	0	0	5 (1,0)	0	0
Troubles hépatobiliaires						
Hépatite auto-immune	7 (1,4)	6 (1,2)	0	2 (0,4)	2 (0,4)	0
Investigations						
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	34 (7,0)	4 (0,8)	0	18 (3,7)	1 (0,2)	0
Augmentation de l'amylase	10 (2,1)	2 (0,4)	1 (0,2)	8 (1,6)	0	1 (0,2)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	28 (5,8)	1 (0,2)	0	8 (1,6)	1 (0,2)	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 483			Placebo n = 486		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	5 (1,0)	1 (0,2)	0	3 (0,6)	0	0
Augmentation de la bilirubine sanguine	1 (0,2)	0	0	6 (1,2)	0	0
Élévation de la créatine-phosphokinase sanguine	7 (1,4)	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
Hausse de la créatininémie	9 (1,9)	0	0	1 (0,2)	0	0
Diminution de l'hormone thyroïdienne dans le sang	5 (1,0)	0	0	2 (0,4)	0	0
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	7 (1,4)	0	0	9 (1,9)	0	0
Augmentation de la lipase	14 (2,9)	0	4 (0,8)	11 (2,3)	6 (1,2)	2 (0,4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	16 (3,3)	1 (0,2)	0	4 (0,8)	0	0
Hyperglycémie	4 (0,8)	0	0	5 (1,0)	0	0
Hypophosphatémie	3 (0,6)	1 (0,2)	0	5 (1,0)	2 (0,4)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	69 (14,3)	1 (0,2)	0	35 (7,2)	0	0
Arthrite	6 (1,2)	1 (0,2)	0	2 (0,4)	0	0
Dorsalgie	6 (1,2)	0	0	0	0	0
Myalgie	27 (5,6)	2 (0,4)	0	14 (2,9)	0	0
Troubles du système nerveux						
Étourdissements	14 (2,9)	0	0	6 (1,2)	0	0
Céphalées	19 (3,9)	0	0	13 (2,7)	0	0
Paresthésie	9 (1,9)	0	0	7 (1,4)	0	0
Troubles psychiatriques						
Insomnie	3 (0,6)	0	0	5 (1,0)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	12 (2,5)	0	0	8 (1,6)	0	0
Dyspnée	6 (1,2)	0	0	2 (0,4)	0	0
Pneumonite	7 (1,4)	1 (0,2)	0	3 (0,6)	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Dermatite	4 (0,8)	0	0	5 (1,0)	0	0
Dermatite acnéiforme	5 (1,0)	0	0	1 (0,2)	0	0
Sécheresse de la peau	7 (1,4)	0	0	14 (2,9)	0	0
Eczéma	7 (1,4)	0	0	2 (0,4)	0	0
Érythème	7 (1,4)	0	0	4 (0,8)	0	0
Prurit	112 (23,2)	3 (0,6)	0	48 (9,9)	0	0
Éruption cutanée	75 (15,5)	7 (1,4)	0	29 (6,0)	1 (0,2)	0
Éruption maculopapuleuse	34 (7,0)	2 (0,4)	0	8 (1,6)	0	0
Éruption cutanée prurigineuse	6 (1,2)	2 (0,4)	0	3 (0,6)	0	0
Vitiligo	4 (0,8)	0	0	7 (1,4)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 483			Placebo n = 486		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles vasculaires						
Hypertension	7 (1,4)	2 (0,4)	0	1 (0,2)	0	0

Tableau 7 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) chez les patients présentant un mélanome de stade IIIA (métastases > 1 mm), IIIB ou IIIC entièrement résecqué et traités avec KEYTRUDA®, chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-054

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 509			Placebo n = 502		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Éosinophilie	5 (1,0)	0	0	1 (0,2)	0	0
Lymphopénie	5 (1,0)	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0
Troubles endocriniens						
Hyperthyroïdie	49 (9,6)	1 (0,2)	0	4 (0,8)	0	0
Hypophysite	8 (1,6)	2 (0,4)	0	0	0	0
Hypothyroïdie	73 (14,3)	0	0	13 (2,6)	0	0
Thyroïdite	12 (2,4)	0	0	0	0	0
Troubles oculaires						
Sécheresse oculaire	7 (1,4)	0	0	4 (0,8)	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Douleur abdominale	20 (3,9)	0	0	15 (3,0)	0	0
Douleur dans le haut de l'abdomen	9 (1,8)	1 (0,2)	0	10 (2,0)	0	0
Colite à médiation immunitaire	5 (1,0)	3 (0,6)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Colite	13 (2,6)	6 (1,2)	0	1 (0,2)	0	0
Constipation	12 (2,4)	0	0	8 (1,6)	0	0
Diarrhée	94 (18,5)	3 (0,6)	1 (0,2)	82 (16,3)	3 (0,6)	0
Sécheresse de la bouche	23 (4,5)	0	0	10 (2,0)	0	0
Dyspepsie	8 (1,6)	0	0	2 (0,4)	0	0
Gastrite	5 (1,0)	1 (0,2)	0	0	0	0
Nausées	58 (11,4)	0	0	43 (8,6)	0	0
Vomissements	17 (3,3)	0	0	9 (1,8)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration						
Asthénie	48 (9,4)	0	0	34 (6,8)	0	0
Frissons	6 (1,2)	0	0	4 (0,8)	0	0
Fatigue	143 (28,1)	4 (0,8)	0	135 (26,9)	2 (0,4)	0
Syndrome pseudo-grippal	14 (2,8)	0	0	9 (1,8)	0	0
Pyrexie	6 (1,2)	1 (0,2)	0	6 (1,2)	0	0
Troubles du système immunitaire						
Sarcoidose	6 (1,2)	0	0	0	0	0
Investigations						
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	26 (5,1)	3 (0,6)	0	16 (3,2)	1 (0,2)	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 509			Placebo n = 502		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	19 (3,7)	1 (0,2)	0	14 (2,8)	1 (0,2)	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	6 (1,2)	0	0	2 (0,4)	0	0
Augmentation de la bilirubine sanguine	7 (1,4)	0	0	4 (0,8)	0	0
Élévation de la créatine-phosphokinase sanguine	6 (1,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,4)	0	0
Hausse de la créatinémie	6 (1,2)	0	0	1 (0,2)	0	0
Diminution de l'hormone thyroïdienne dans le sang	7 (1,4)	0	0	1 (0,2)	0	0
Augmentation du nombre d'éosinophiles	5 (1,0)	0	0	0	0	0
Augmentation des gamma-glutamyltransférases	9 (1,8)	2 (0,4)	0	4 (0,8)	1 (0,2)	0
Élévation du taux de lipase	7 (1,4)	3 (0,6)	1 (0,2)	3 (0,6)	3 (0,6)	0
Diminution du nombre de lymphocytes	5 (1,0)	0	0	2 (0,4)	0	0
Perte de poids	12 (2,4)	0	0	11 (2,2)	0	0
Gain de poids	15 (2,9)	0	0	4 (0,8)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	25 (4,9)	1 (0,2)	0	8 (1,6)	0	0
Hypophosphatémie	5 (1,0)	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0
Diabète de type 1	5 (1,0)	5 (1,0)	0	0	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	51 (10,0)	3 (0,6)	0	47 (9,4)	0	0
Arthrite	5 (1,0)	0	0	0	0	0
Spasmes musculaires	5 (1,0)	0	0	1 (0,2)	0	0
Douleur musculosquelettique	5 (1,0)	0	0	3 (0,6)	0	0
Myalgie	26 (5,1)	0	0	15 (3,0)	0	0
Douleur aux extrémités	7 (1,4)	0	0	3 (0,6)	0	0
Troubles du système nerveux						
Étourdissements	10 (2,0)	0	0	13 (2,6)	0	0
Dysgueusie	9 (1,8)	0	0	10 (2,0)	0	0
Céphalées	37 (7,3)	0	0	33 (6,6)	1 (0,2)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	17 (3,3)	0	0	16 (3,2)	0	0
Dyspnée	27 (5,3)	1 (0,2)	0	14 (2,8)	0	0
Pneumonite	15 (2,9)	3 (0,6)	0	3 (0,6)	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Alopécie	10 (2,0)	0	0	8 (1,6)	0	0
Dermatite acnéiforme	8 (1,6)	0	0	5 (1,0)	0	0
Sécheresse de la peau	20 (3,9)	0	0	8 (1,6)	0	0
Eczéma	11 (2,2)	0	0	3 (0,6)	0	0
Érythème	6 (1,2)	0	0	4 (0,8)	0	0
Kératose lichénoïde	5 (1,0)	1 (0,2)	0	0	0	0
Prurit	85 (16,7)	0	0	49 (9,8)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 509			Placebo n = 502		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Prurit généralisé	6 (1,2)	0	0	3 (0,6)	0	0
Éruption cutanée	49 (9,6)	0	0	32 (6,4)	0	0
Éruption maculopapuleuse	24 (4,7)	1 (0,2)	0	21 (4,2)	0	0
Dépigmentation de la peau	8 (1,6)	0	0	3 (0,6)	0	0
Vitiligo	23 (4,5)	0	0	7 (1,4)	0	0
Troubles vasculaires						
Hypertension	5 (1,0)	1 (0,2)	0	5 (1,0)	2 (0,4)	0

CPNPC

Le [Tableau 8](#) résume les effets indésirables liés au traitement, survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un CPNPC traités avec KEYTRUDA® au cours de l'étude KEYNOTE-024. Les effets indésirables liés au traitement les plus courants (signalés chez au moins 10 % des patients) étaient la diarrhée, la fatigue et la pyrexie. Les effets indésirables liés au traitement de grades 3 à 5 le plus couramment observés chez les patients recevant KEYTRUDA® dans l'étude KEYNOTE-024 étaient les suivants : diarrhée (3,9 %), pneumonite (2,6 %) et anémie (1,9 %).

Le traitement a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 7,1 % des 154 patients recevant KEYTRUDA® et chez 10,7 % des 150 patients recevant une chimiothérapie. L'effet indésirable lié au traitement le plus courant (survenu chez plus de 2 patients) ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude était la pneumonite (n = 6). Le temps médian écoulé avant l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 0,7 mois. Dans le groupe recevant KEYTRUDA®, 9 (5,8 %) décès ont été rapportés, selon la distribution suivante : pneumonie (n = 2), insuffisance respiratoire (n = 2), arrêt cardiaque (n = 1), AVC hémorragique (n = 1), septicémie (n = 1), détérioration générale de l'état de santé physique (n = 1) et mort soudaine (n = 1). Un des décès (mort soudaine) a été considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement. Dans le groupe recevant la chimiothérapie, 7 (4,7 %) décès ont été rapportés, selon la distribution suivante : arrêt ou insuffisance cardiaque (n = 3), septicémie (n = 1), embolie pulmonaire (n = 1), hémorragie pulmonaire intra-alvéolaire (n = 1) et non précisé (n = 1). Trois de ces décès (septicémie, hémorragie pulmonaire intra-alvéolaire et non précisé) ont été considérés comme étant liés au traitement.

Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé à l'analyse définitive et, par conséquent, au terme d'une période de suivi prolongée, aucun changement d'importance n'est survenu quant au profil d'innocuité du pembrolizumab.

Tableau 8 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) chez les patients traités avec KEYTRUDA®, chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-024

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 154			Chimiothérapie n = 150		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Anémie	8 (5,2)	3 (1,9)	0	66 (44,0)	29 (19,3)	0
Éosinophilie	3 (1,9)	0	0	0	0	0
Lymphopénie	2 (1,3)	0	0	0	0	0
Troubles endocriniens						
Hyperthyroïdie	11 (7,1)	0	0	0	0	0
Hypothyroïdie	12 (7,8)	0	0	1 (0,7)	0	0
Thyroidite	3 (1,9)	0	0	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Douleur abdominale	4 (2,6)	0	0	3 (2,0)	0	0
Distension abdominale	2 (1,3)	0	0	0	0	0
Colite	2 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0	0
Constipation	6 (3,9)	0	0	17 (11,3)	0	0
Diarrhée	22 (14,3)	6 (3,9)	0	20 (13,3)	2 (1,3)	0
Dyspepsie	2 (1,3)	0	0	4 (2,7)	0	0
Nausées	15 (9,7)	0	0	65 (43,3)	3 (2,0)	0
Stomatite	4 (2,6)	0	0	18 (12,0)	2 (1,3)	0
Vomissements	4 (2,6)	1 (0,6)	0	30 (20,0)	1 (0,7)	0
Troubles généraux et au site d'administration						
Asthénie	5 (3,2)	1 (0,6)	0	11 (7,3)	2 (1,3)	0
Frissons	3 (1,9)	0	0	0	0	0
Fatigue	16 (10,4)	2 (1,3)	0	43 (28,7)	5 (3,3)	0
Œdème	2 (1,3)	0	0	2 (1,3)	0	0
Œdème périphérique	4 (2,6)	1 (0,6)	0	6 (4,0)	0	0
Pyrexie	16 (10,4)	0	0	8 (5,3)	0	0
Infection des voies respiratoires inférieures	2 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0	0
Réaction liée à la perfusion	3 (1,9)	0	0	0	0	0
Investigations						
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	10 (6,5)	0	0	7 (4,7)	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	8 (5,2)	2 (1,3)	0	5 (3,3)	0	0
Hausse de la créatininémie	3 (1,9)	0	0	15 (10,0)	1 (0,7)	0
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	5 (3,2)	0	0	0	0	0
Diminution de l'hormone thyroïdienne dans le sang	4 (2,6)	0	0	0	0	0
Augmentation des gamma-glutamyltransférases	3 (1,9)	1 (0,6)	0	4 (2,7)	0	0
Élévation des taux d'enzymes hépatiques	2 (1,3)	1 (0,6)	0	0	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 154			Chimiothérapie n = 150		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Augmentation du taux de transaminases	3 (1,9)	2 (1,3)	0	0	0	0
Perte de poids	5 (3,2)	0	0	4 (2,7)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	14 (9,1)	0	0	39 (26,0)	4 (2,7)	0
Diabète	2 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0	0
Hyperglycémie	2 (1,3)	0	1 (0,6)	2 (1,3)	0	0
Hyperkaliémie	3 (1,9)	0	0	1 (0,7)	0	0
Hypoalbuminémie	3 (1,9)	2 (1,3)	0	4 (2,7)	2 (1,3)	0
Hyponatrémie	5 (3,2)	0	0	2 (1,3)	1 (0,7)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	13 (8,4)	0	0	4 (2,7)	0	0
Arthrite	2 (1,3)	0	0	0	0	0
Dorsalgie	2 (1,3)	0	0	1 (0,7)	0	0
Myalgie	3 (1,9)	0	0	1 (0,7)	0	0
Troubles du système nerveux						
Étourdissements	2 (1,3)	0	0	3 (2,0)	0	0
Neuropathie périphérique	2 (1,3)	0	0	9 (6,0)	1 (0,7)	0
Paresthésie	2 (1,3)	0	0	2 (1,3)	0	0
Troubles rénaux et urinaires						
Dysurie	2 (1,3)	0	0	1 (0,7)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	5 (3,2)	0	0	0	0	0
Dyspnée	4 (2,6)	1 (0,6)	0	5 (3,3)	1 (0,7)	0
Hoquet	2 (1,3)	0	0	7 (4,7)	0	0
Pneumonite	8 (5,2)	2 (1,3)	2 (1,3)	1 (0,7)	1 (0,7)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Sécheresse de la peau	8 (5,2)	0	0	1 (0,7)	0	0
Érythème	3 (1,9)	0	0	0	0	0
Sueurs nocturnes	3 (1,9)	0	0	0	0	0
Prurit	12 (7,8)	0	0	3 (2,0)	0	0
Prurit généralisé	3 (1,9)	0	0	1 (0,7)	0	0
Psoriasis	2 (1,3)	1 (0,6)	0	0	0	0
Éruption cutanée	11 (7,1)	1 (0,6)	0	3 (2,0)	0	0
Éruption maculopapuleuse	5 (3,2)	1 (0,6)	0	1 (0,7)	0	0
Éruption prurigineuse	2 (1,3)	0	0	1 (0,7)	0	0
Exfoliation de la peau	2 (1,3)	0	0	0	0	0
Urticaire	2 (1,3)	0	0	1 (0,7)	0	0

Le [Tableau 9](#) résume les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un CPNPC et traités avec KEYTRUDA® au cours de l'étude KEYNOTE-042. L'effet indésirable lié au traitement le plus courant (signalé chez au moins 10 % des patients) était l'hypothyroïdie. Les effets indésirables liés au traitement de grades 3 à 5 le plus couramment observés chez les patients recevant

KEYTRUDA® dans l'étude KEYNOTE-042 étaient les suivants : pneumonite (3,1 %) et augmentation de l'alanine aminotransférase (1,4 %).

Le traitement a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 9,0 % des 636 patients recevant KEYTRUDA® et chez 9,4 % des 615 patients recevant une chimiothérapie. Les effets indésirables liés au traitement les plus courants ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude (survenus chez plus de 2 patients) étaient les suivants : pneumonite (n = 19), augmentation de l'alanine aminotransférase (n = 6) et augmentation de l'aspartate aminotransférase (n = 3). Le temps médian écoulé avant l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 2,8 mois.

Tableau 9 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) chez les patients traités avec KEYTRUDA®, chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-042

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 636				Chimiothérapie n = 615			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique								
Anémie	35 (5,5)	4 (0,6)	0	0	229 (37,2)	73 (11,9)	7 (1,1)	0
Leucopénie	10 (1,6)	0	0	0	35 (5,7)	6 (1,0)	4 (0,7)	0
Troubles endocriniens								
Hyperthyroïdie	37 (5,8)	1 (0,2)	0	0	1 (0,2)	0	0	0
Hypothyroïdie	69 (10,8)	1 (0,2)	0	0	2 (0,3)	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux								
Constipation	8 (1,3)	0	0	0	68 (11,1)	0	0	0
Diarrhée	34 (5,3)	5 (0,8)	0	0	46 (7,5)	1 (0,2)	0	0
Sécheresse buccale	10 (1,6)	0	0	0	4 (0,7)	0	0	0
Nausées	31 (4,9)	0	0	0	184 (29,9)	7 (1,1)	0	0
Stomatite	7 (1,1)	0	0	0	31 (5,0)	0	0	0
Vomissements	15 (2,4)	0	0	0	97 (15,8)	2 (0,3)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration								
Asthénie	27 (4,2)	3 (0,5)	0	0	60 (9,8)	10 (1,6)	0	0
Fatigue	50 (7,9)	3 (0,5)	0	0	102 (16,6)	8 (1,3)	0	0
Œdème périphérique	9 (1,4)	1 (0,2)	0	0	14 (2,3)	0	0	0
Pyrexie	24 (3,8)	0	0	0	19 (3,1)	0	0	0
Troubles hépatobiliaires								
Fonction hépatique anormale	8 (1,3)	1 (0,2)	1 (0,2)	0	4 (0,7)	2 (0,3)	0	0
Investigations								
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	45 (7,1)	9 (1,4)	0	0	53 (8,6)	5 (0,8)	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	41 (6,4)	4 (0,6)	0	0	42 (6,8)	2 (0,3)	0	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	17 (2,7)	2 (0,3)	0	0	17 (2,8)	2 (0,3)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 636				Chimiothérapie n = 615			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Augmentation de la bilirubine sanguine	12 (1,9)	0	0	0	8 (1,3)	0	0	0
Diminution de l'hormone thyroïdienne dans le sang	11 (1,7)	0	0	0	1 (0,2)	0	0	0
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	14 (2,2)	0	0	0	1 (0,2)	0	0	0
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	8 (1,3)	2 (0,3)	0	0	4 (0,7)	1 (0,2)	0	0
Diminution de la triiodothyronine	9 (1,4)	0	0	0	3 (0,5)	0	0	0
Perte de poids	17 (2,7)	2 (0,3)	0	0	19 (3,1)	0	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Diminution de l'appétit	40 (6,3)	5 (0,8)	0	0	109 (17,7)	9 (1,5)	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Arthralgie	27 (4,2)	0	0	0	46 (7,5)	0	0	0
Myalgie	20 (3,1)	1 (0,2)	0	0	50 (8,1)	0	0	0
Troubles du système nerveux								
Dysgueusie	7 (1,1)	0	0	0	20 (3,3)	0	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Toux	9 (1,4)	0	0	0	6 (1,0)	0	0	0
Dyspnée	16 (2,5)	2 (0,3)	0	0	18 (2,9)	0	0	1 (0,2)
Hémoptysie	7 (1,1)	0	0	1 (0,2)	2 (0,3)	0	0	0
Épanchement pleural	10 (1,6)	4 (0,6)	0	0	0	0	0	0
Pneumonite	43 (6,8)	15 (2,4)	4 (0,6)	1 (0,2)	0	0	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés								
Sécheresse de la peau	11 (1,7)	1 (0,2)	0	0	6 (1,0)	0	0	0
Prurit	46 (7,2)	2 (0,3)	0	0	15 (2,4)	0	0	0
Éruption cutanée	46 (7,2)	3 (0,5)	0	0	27 (4,4)	0	0	0
Éruption cutanée maculopapuleuse	12 (1,9)	4 (0,6)	0	0	5 (0,8)	1 (0,2)	0	0

Le [Tableau 10](#) résume les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un CPNPC traités avec KEYTRUDA® au cours de l'étude KEYNOTE-189. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés chez au moins 20 % des patients) étaient les nausées, l'anémie, la fatigue, la neutropénie et une diminution de l'appétit. Les effets indésirables liés au traitement de grades 3 à 5 le plus couramment observés chez les patients recevant KEYTRUDA® dans l'étude KEYNOTE-189 étaient les suivants : neutropénie (14,6 %), anémie (13,6 %), thrombopénie (7,7 %) et neutropénie fébrile (5,9 %).

Le traitement a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 9,6 % des 405 patients recevant KEYTRUDA®, le pémétrexed et une chimiothérapie et chez 4,0 % des 202 patients recevant le placebo, le pémétrexed et une chimiothérapie. Les effets indésirables liés au traitement les

plus courants (survenus chez plus de 3 patients) ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude étaient une atteinte rénale aiguë (n = 7) et la pneumonite (n = 7). Le temps médian écoulé avant l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 4,0 mois.

Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé à l'analyse définitive et, par conséquent, au terme d'une période de suivi prolongée, aucun changement d'importance n'est survenu quant au profil d'innocuité du pembrolizumab en association avec le pémétrexed et une chimiothérapie à base de platine.

Tableau 10 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) chez les patients traités avec KEYTRUDA® en association avec le pémétrexed et une chimiothérapie à base de platine, chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-189

Effet indésirable	KEYTRUDA® + pémétrexed/chimiothérapie à base de platine n = 405				Placebo + pémétrexed/chimiothérapie à base de platine n = 202			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique								
Anémie	154 (38,0)	53 (13,1)	2 (0,5)	0	77 (38,1)	27 (13,4)	0	0
Neutropénie fébrile	25 (6,2)	16 (4,0)	8 (2,0)	0	4 (2,0)	2 (1,0)	2 (1,0)	0
Leucopénie	22 (5,4)	6 (1,5)	2 (0,5)	0	12 (5,9)	1 (0,5)	0	0
Neutropénie	101 (24,9)	34 (8,4)	25 (6,2)	0	45 (22,3)	16 (7,9)	6 (3,0)	0
Pancytopénie	6 (1,5)	4 (1,0)	2 (0,5)	0	2 (1,0)	0	2 (1,0)	0
Thrombopénie	69 (17,0)	16 (4,0)	15 (3,7)	0	27 (13,4)	6 (3,0)	7 (3,5)	0
Troubles auditifs et labyrinthiques								
Acouphènes	9 (2,2)	0	0	0	9 (4,5)	0	0	0
Troubles endocriniens								
Hyperthyroïdie	13 (3,2)	0	0	0	6 (3,0)	0	0	0
Hypothyroïdie	22 (5,4)	2 (0,5)	0	0	3 (1,5)	0	0	0
Troubles oculaires								
Sécheresse oculaire	10 (2,5)	0	0	0	2 (1,0)	0	0	0
Prurit oculaire	5 (1,2)	0	0	0	1 (0,5)	0	0	0
Larmoiement accru	51 (12,6)	0	0	0	14 (6,9)	0	0	0
Vision brouillée	5 (1,2)	0	0	0	1 (0,5)	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux								
Douleur abdominale	10 (2,5)	1 (0,2)	0	0	4 (2,0)	1 (0,5)	0	0
Douleur dans le haut de l'abdomen	9 (2,2)	0	0	0	0	0	0	0
Colite	5 (1,2)	2 (0,5)	0	0	0	0	0	0
Constipation	67 (16,5)	0	0	0	24 (11,9)	0	0	0
Diarrhée	78 (19,3)	15 (3,7)	0	0	22 (10,9)	4 (2,0)	0	0
Sécheresse buccale	7 (1,7)	0	0	0	2 (1,0)	0	0	0
Dyspepsie	15 (3,7)	0	0	0	3 (1,5)	0	0	0
Nausées	187 (46,2)	12 (3,0)	0	0	90 (44,6)	4 (2,0)	0	0
Stomatite	26 (6,4)	2 (0,5)	0	0	15 (7,4)	1 (0,5)	0	0
Vomissements	74 (18,3)	7 (1,7)	0	0	39 (19,3)	4 (2,0)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration								
Asthénie	53 (13,1)	16 (4,0)	0	0	31 (15,3)	3 (1,5)	0	0
Fatigue	134 (33,1)	20 (4,9)	0	0	62 (30,7)	3 (1,5)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® + pémétréxed/chimiothérapie à base de platine n = 405				Placebo + pémétréxed/chimiothérapie à base de platine n = 202			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Détérioration générale de l'état de santé physique	7 (1,7)	4 (1,0)	0	0	2 (1,0)	2 (1,0)	0	0
Inflammation des muqueuses	30 (7,4)	3 (0,7)	0	0	14 (6,9)	1 (0,5)	0	0
Œdème	7 (1,7)	0	0	0	2 (1,0)	0	0	0
Œdème périphérique	27 (6,7)	0	0	0	12 (5,9)	0	0	0
Pyrexie	24 (5,9)	1 (0,2)	0	0	4 (2,0)	0	0	0
Infections et infestations								
Cellulite	7 (1,7)	5 (1,2)	0	0	0	0	0	0
Conjonctivite	20 (4,9)	1 (0,2)	0	0	10 (5,0)	0	0	0
Candidose buccale	11 (2,7)	1 (0,2)	0	0	2 (1,0)	0	0	0
Pneumonie	7 (1,7)	3 (0,7)	0	1 (0,2)	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (1,5)	2 (0,5)	0	0	0	0	0	0
Infection urinaire	5 (1,2)	0	0	0	0	0	0	0
Investigations								
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	38 (9,4)	2 (0,5)	0	0	16 (7,9)	3 (1,5)	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	28 (6,9)	0	0	0	10 (5,0)	1 (0,5)	0	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	6 (1,5)	0	0	0	3 (1,5)	1 (0,5)	0	0
Hausse de la créatininémie	32 (7,9)	1 (0,2)	0	0	12 (5,9)	0	0	0
Diminution de l'hormone thyroïdienne dans le sang	9 (2,2)	0	0	0	2 (1,0)	0	0	0
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	5 (1,2)	0	0	0	1 (0,5)	0	0	0
Augmentation des gamma-glutamyltransférases	8 (2,0)	2 (0,5)	1 (0,2)	0	4 (2,0)	1 (0,5)	0	0
Diminution du nombre de lymphocytes	8 (2,0)	1 (0,2)	0	0	4 (2,0)	0	1 (0,5)	0
Diminution du nombre de neutrophiles	11 (2,7)	4 (1,0)	3 (0,7)	0	3 (1,5)	2 (1,0)	0	0
Diminution du nombre de plaquettes	10 (2,5)	3 (0,7)	2 (0,5)	0	0	0	0	0
Perte de poids	15 (3,7)	2 (0,5)	0	0	5 (2,5)	0	0	0
Diminution du nombre de leucocytes	22 (5,4)	7 (1,7)	0	0	12 (5,9)	6 (3,0)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Diminution de l'appétit	84 (20,7)	4 (1,0)	0	0	42 (20,8)	1 (0,5)	0	0
Déshydratation	8 (2,0)	3 (0,7)	0	0	4 (2,0)	1 (0,5)	0	0
Hypocalcémie	6 (1,5)	0	0	0	1 (0,5)	0	0	0
Hypokaliémie	9 (2,2)	2 (0,5)	0	0	4 (2,0)	1 (0,5)	0	0
Hypomagnésémie	22 (5,4)	4 (1,0)	1 (0,2)	0	3 (1,5)	0	0	0
Hyponatrémie	5 (1,2)	2 (0,5)	0	0	3 (1,5)	1 (0,5)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® + pémétréxed/chimiothérapie à base de platine n = 405				Placebo + pémétréxed/chimiothérapie à base de platine n = 202			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Hypophosphatémie	8 (2,0)	3 (0,7)	0	0	2 (1,0)	1 (0,5)	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Arthralgie	15 (3,7)	1 (0,2)	0	0	8 (4,0)	1 (0,5)	0	0
Faiblesse musculaire	7 (1,7)	1 (0,2)	0	0	2 (1,0)	1 (0,5)	0	0
Myalgie	10 (2,5)	1 (0,2)	0	0	2 (1,0)	0	0	0
Troubles du système nerveux								
Étourdissements	10 (2,5)	0	0	0	5 (2,5)	0	0	0
Dysgueusie	37 (9,1)	1 (0,2)	0	0	14 (6,9)	0	0	0
Céphalées	9 (2,2)	0	0	0	3 (1,5)	0	0	0
Hypoesthésie	5 (1,2)	0	0	0	0	0	0	0
Léthargie	7 (1,7)	0	0	0	1 (0,5)	0	0	0
Neuropathie périphérique	10 (2,5)	0	0	0	3 (1,5)	0	0	0
Paresthésie	12 (3,0)	0	0	0	6 (3,0)	0	0	0
Neuropathie sensorielle périphérique	7 (1,7)	0	0	0	2 (1,0)	0	0	0
Troubles rénaux et urinaires								
Atteinte rénale aiguë	14 (3,5)	5 (1,2)	0	2 (0,5)	0	0	0	0
Insuffisance rénale	9 (2,2)	2 (0,5)	0	0	4 (2,0)	0	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Toux	8 (2,0)	0	0	0	5 (2,5)	0	0	0
Dyspnée	16 (4,0)	3 (0,7)	1 (0,2)	0	7 (3,5)	1 (0,5)	0	0
Épistaxis	10 (2,5)	0	0	0	3 (1,5)	0	0	0
Hoquet	12 (3,0)	0	0	0	2 (1,0)	0	0	0
Douleur oropharyngée	5 (1,2)	0	0	0	1 (0,5)	0	0	0
Pneumonite	16 (4,0)	6 (1,5)	1 (0,2)	3 (0,7)	3 (1,5)	3 (1,5)	0	0
Rhinorrhée	12 (3,0)	0	0	0	4 (2,0)	0	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés								
Alopécie	20 (4,9)	0	0	0	9 (4,5)	0	0	0
Dermatite acnéiforme	7 (1,7)	0	0	0	2 (1,0)	0	0	0
Sécheresse de la peau	11 (2,7)	0	0	0	12 (5,9)	0	0	0
Érythème	10 (2,5)	0	0	0	2 (1,0)	0	0	0
Prurit	37 (9,1)	0	0	0	12 (5,9)	0	0	0
Éruption cutanée	51 (12,6)	5 (1,2)	0	0	17 (8,4)	3 (1,5)	0	0
Éruption maculopapuleuse	8 (2,0)	0	0	0	7 (3,5)	1 (0,5)	0	0
Éruption prurigineuse	5 (1,2)	0	0	0	1 (0,5)	0	0	0

Le [Tableau 11](#) résume les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un CPNPC et traités avec KEYTRUDA® au cours de l'étude KEYNOTE-407. Les effets indésirables liés au traitement les plus courants (signalés chez au moins 20 % des patients) étaient l'alopécie, l'anémie, la neutropénie, les nausées, la thrombopénie et la diarrhée. Les effets indésirables liés au traitement de grades 3 à 5 le plus couramment observés chez les patients recevant KEYTRUDA® dans l'étude KEYNOTE-407 étaient les suivants : neutropénie (21,2 %), anémie (13,7 %), thrombopénie (6,5 %), diminution du nombre de neutrophiles (6,1 %) et neutropénie fébrile (5,0 %).

Le traitement a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 9,0 % des 278 patients recevant KEYTRUDA® en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel et chez 3,2 % des 280 patients recevant le placebo en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel. Les effets indésirables liés au traitement les plus courants (survenus chez plus de 3 patients) ayant entraîné l'abandon de l'étude étaient la pneumonite (n = 4) et la septicémie (n = 3). Le temps médian écoulé avant l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 1,9 mois.

Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé à l'analyse définitive et, par conséquent, au terme d'une période de suivi prolongée, aucun changement d'importance n'est survenu quant au profil d'innocuité du pembrolizumab en association avec le carboplatine et le paclitaxel ou le nab-paclitaxel.

Tableau 11 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) chez les patients traités avec KEYTRUDA® en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel, chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-407

Effet indésirable	KEYTRUDA® + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel n = 278				Placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel n = 280			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique								
Anémie	123 (44,2)	38 (13,7)	0	0	117 (41,8)	43 (15,4)	0	0
Neutropénie fébrile	14 (5,0)	12 (4,3)	2 (0,7)	0	10 (3,6)	8 (2,9)	2 (0,7)	0
Leucopénie	23 (8,3)	8 (2,9)	4 (1,4)	0	19 (6,8)	12 (4,3)	0	0
Lymphopénie	5 (1,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	0	4 (1,4)	2 (0,7)	0	0
Neutropénie	97 (34,9)	35 (12,6)	24 (8,6)	0	86 (30,7)	40 (14,3)	23 (8,2)	0
Thrombopénie	81 (29,1)	12 (4,3)	6 (2,2)	0	58 (20,7)	12 (4,3)	4 (1,4)	0
Troubles endocriniens								
Hyperthyroïdie	17 (6,1)	1 (0,4)	0	0	2 (0,7)	0	0	0
Hypothyroïdie	16 (5,8)	0	0	0	3 (1,1)	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux								
Douleur abdominale	4 (1,4)	0	0	0	3 (1,1)	0	0	0
Douleur dans le haut de l'abdomen	4 (1,4)	0	0	0	2 (0,7)	0	0	0
Colite	6 (2,2)	4 (1,4)	2 (0,7)	0	3 (1,1)	2 (0,7)	0	0
Constipation	31 (11,2)	1 (0,4)	0	0	25 (8,9)	0	0	0
Diarrhée	61 (21,9)	8 (2,9)	0	0	47 (16,8)	4 (1,4)	0	0
Sécheresse buccale	4 (1,4)	0	0	0	1 (0,4)	0	0	0
Reflux gastro-œsophagien	3 (1,1)	0	0	0	1 (0,4)	0	0	0
Nausées	85 (30,6)	2 (0,7)	0	0	71 (25,4)	3 (1,1)	0	0
Haut-le-cœur	3 (1,1)	0	0	0	0	0	0	0
Stomatite	9 (3,2)	0	0	0	11 (3,9)	1 (0,4)	0	0
Vomissements	36 (12,9)	1 (0,4)	0	0	25 (8,9)	3 (1,1)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration								
Asthénie	46 (16,5)	3 (1,1)	0	0	41 (14,6)	6 (2,1)	0	0
Fatigue	54 (19,4)	7 (2,5)	0	0	52 (18,6)	6 (2,1)	1 (0,4)	0
Malaise	10 (3,6)	0	0	0	12 (4,3)	1 (0,4)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel n = 278				Placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel n = 280			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Inflammation des muqueuses	8 (2,9)	1 (0,4)	0	0	6 (2,1)	0	0	0
Œdème périphérique	7 (2,5)	0	0	0	6 (2,1)	1 (0,4)	0	0
Douleur	3 (1,1)	1 (0,4)	0	0	3 (1,1)	0	0	0
Pyrexie	8 (2,9)	2 (0,7)	0	0	11 (3,9)	0	0	0
Troubles hépatobiliaires								
Hépatite auto-immune	5 (1,8)	4 (1,4)	1 (0,4)	0	0	0	0	0
Infections et infestations								
Pneumonie	9 (3,2)	6 (2,2)	2 (0,7)	0	4 (1,4)	2 (0,7)	0	1 (0,4)
Rhinite	3 (1,1)	0	0	0	0	0	0	0
Septicémie	4 (1,4)	0	0	3 (1,1)	0	0	0	0
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (1,1)	0	0	0	2 (0,7)	0	0	0
Infection urinaire	4 (1,4)	0	0	0	0	0	0	0
Lésions, intoxications et complications d'une intervention								
Réaction liée à la perfusion	4 (1,4)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	3 (1,1)	0	1 (0,4)	0
Investigations								
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	11 (4,0)	1 (0,4)	0	0	8 (2,9)	1 (0,4)	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	14 (5,0)	0	0	0	5 (1,8)	1 (0,4)	0	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	6 (2,2)	0	0	4 (1,4)	0	0	0	0
Augmentation de la bilirubine sanguine	3 (1,1)	0	0	0	3 (1,1)	1 (0,4)	0	0
Hausse de la créatininémie	9 (3,2)	0	0	0	6 (2,1)	1 (0,4)	0	0
Diminution du nombre de lymphocytes	3 (1,1)	2 (0,7)	0	0	7 (2,5)	2 (0,7)	0	0
Diminution du nombre de neutrophiles	24 (8,6)	5 (1,8)	12 (4,3)	0	28 (10,0)	12 (4,3)	12 (4,3)	0
Diminution du nombre de plaquettes	23 (8,3)	5 (1,8)	0	0	16 (5,7)	6 (2,1)	0	0
Perte de poids	10 (3,6)	1 (0,4)	0	0	8 (2,9)	1 (0,4)	0	0
Diminution du nombre de leucocytes	30 (10,8)	7 (2,5)	4 (1,4)	0	28 (10,0)	10 (3,6)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Diminution de l'appétit	47 (16,9)	5 (1,8)	0	0	57 (20,4)	4 (1,4)	0	0
Déshydratation	4 (1,4)	2 (0,7)	0	0	5 (1,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	0
Hyperglycémie	3 (1,1)	0	0	0	1 (0,4)	0	0	0
Hypomagnésémie	15 (5,4)	1 (0,4)	0	0	9 (3,2)	2 (0,7)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel n = 278				Placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel n = 280			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Hyponatrémie	6 (2,2)	5 (1,8)	0	0	4 (1,4)	0	1 (0,4)	0
Hypophosphatémie	4 (1,4)	1 (0,4)	0	0	4 (1,4)	1 (0,4)	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Arthralgie	36 (12,9)	1 (0,4)	0	0	24 (8,6)	2 (0,7)	0	0
Douleur osseuse	4 (1,4)	0	0	0	5 (1,8)	0	0	0
Douleur musculosquelettique	5 (1,8)	1 (0,4)	0	0	5 (1,8)	0	0	0
Myalgie	32 (11,5)	2 (0,7)	0	0	26 (9,3)	1 (0,4)	0	0
Douleur aux extrémités	8 (2,9)	0	0	0	12 (4,3)	0	0	0
Troubles du système nerveux								
Étourdissements	6 (2,2)	0	0	0	7 (2,5)	0	0	0
Dysgueusie	23 (8,3)	0	0	0	7 (2,5)	0	0	0
Céphalées	7 (2,5)	0	0	0	7 (2,5)	0	0	0
Hypoesthésie	6 (2,2)	0	0	0	4 (1,4)	0	0	0
Léthargie	4 (1,4)	0	0	0	0	0	0	0
Neuropathie périphérique	55 (19,8)	3 (1,1)	0	0	37 (13,2)	2 (0,7)	0	0
Neurotoxicité	7 (2,5)	0	0	0	2 (0,7)	0	0	0
Paresthésie	15 (5,4)	1 (0,4)	0	0	13 (4,6)	1 (0,4)	0	0
Neuropathie motrice périphérique	3 (1,1)	0	0	0	4 (1,4)	0	0	0
Neuropathie sensorielle périphérique	31 (11,2)	0	0	0	36 (12,9)	2 (0,7)	0	0
Polyneuropathie	6 (2,2)	1 (0,4)	0	0	5 (1,8)	1 (0,4)	0	0
Troubles psychiatriques								
Insomnie	4 (1,4)	0	0	0	0	0	0	0
Troubles rénaux et urinaires								
Atteinte rénale aiguë	5 (1,8)	1 (0,4)	0	0	4 (1,4)	2 (0,7)	0	1 (0,4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Dyspnée	4 (1,4)	0	0	0	5 (1,8)	0	0	0
Épistaxis	11 (4,0)	0	0	0	9 (3,2)	1 (0,4)	0	0
Hoquet	11 (4,0)	0	0	0	4 (1,4)	0	0	0
Maladie pulmonaire interstitielle	3 (1,1)	0	0	0	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	0
Pneumonite	11 (4,0)	4 (1,4)	0	1 (0,4)	3 (1,1)	0	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés								
Alopécie	126 (45,3)	1 (0,4)	0	0	100 (35,7)	3 (1,1)	0	0
Sécheresse de la peau	9 (3,2)	0	0	0	5 (1,8)	1 (0,4)	0	0
Prurit	29 (10,4)	0	0	0	15 (5,4)	0	0	0
Éruption cutanée	28 (10,1)	0	0	0	20 (7,1)	0	0	0
Éruption maculopapuleuse	6 (2,2)	0	0	0	3 (1,1)	0	0	0
Éruption papuleuse	3 (1,1 %)	0	0	0	0	0	0	0
Troubles vasculaires								
Bouffées vasomotrices	3 (1,1)	0	0	0	0	0	0	0
Hypotension	5 (1,8)	2 (0,7)	0	0	7 (2,5)	3 (1,1)	0	0

Le [Tableau 12](#) résume les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un CPNPC et traités avec KEYTRUDA® au cours de l'étude KEYNOTE-010. Les effets indésirables d'importance clinique survenus chez les patients traités avec KEYTRUDA®, indépendamment du lien de causalité évalué par l'investigateur, étaient la fatigue (25 %), la diarrhée (14 %), l'asthénie (11 %) et la pyrexie (11 %). Les effets indésirables liés au traitement les plus courants (signalés chez au moins 10 % des patients) étaient les suivants : fatigue, diminution de l'appétit, éruption cutanée et nausées. Les effets indésirables liés au traitement de grades 3 à 5 observés le plus souvent chez les patients de l'étude KEYNOTE-010 traités avec KEYTRUDA® étaient la pneumonite (1,8 %) et la fatigue (1,5 %).

Dans le cadre de l'étude KEYNOTE-010, le profil des effets indésirables obtenu avec les doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg était semblable. Par conséquent, le résumé des données sur l'innocuité est présenté sous la forme d'une analyse des données regroupées (n = 682). Le traitement a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au médicament chez 5 % des patients recevant KEYTRUDA®. L'effet indésirable le plus couramment lié au médicament ayant entraîné l'arrêt permanent du traitement avec KEYTRUDA® était la pneumonite (1,8 %, n = 12). Le temps médian écoulé avant l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 2,5 mois. Des effets indésirables liés au médicament ayant entraîné l'interruption du traitement avec KEYTRUDA® ont été signalés chez 13 % des patients; les plus fréquents (≥ 1 %) étaient la fatigue (1,2 %) et une diminution de l'appétit (1 %).

Tableau 12 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) dans les groupes combinés recevant KEYTRUDA®, chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-010

Effet indésirable	KEYTRUDA® 2 ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 682				Docétaxel 75 mg/m ² toutes les 3 semaines n = 309			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique								
Anémie	24 (3,5)	4 (0,6)	0	0	40 (12,9)	5 (1,6)	0	0
Troubles endocriniens								
Hyperthyroïdie	25 (3,7)	1 (0,1)	0	0	0	0	0	0
Hypothyroïdie	48 (7,0)	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0
Troubles oculaires								
Sécheresse oculaire	10 (1,5)	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux								
Douleur abdominale	7 (1,0)	0	0	0	4 (1,3)	0	0	0
Constipation	23 (3,4)	0	0	0	14 (4,5)	0	0	0
Diarrhée	46 (6,7)	2 (0,3)	0	0	56 (18,1)	6 (1,9)	1 (0,3)	0
Sécheresse de la bouche	8 (1,2)	0	0	0	3 (1,0)	0	0	0
Nausées	68 (10,0)	3 (0,4)	0	0	45 (14,6)	1 (0,3)	0	0
Stomatite	20 (2,9)	1 (0,1)	0	0	43 (13,9)	3 (1,0)	0	0
Vomissements	25 (3,7)	1 (0,1)	0	0	24 (7,8)	2 (0,6)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration								
Asthénie	39 (5,7)	3 (0,4)	0	0	35 (11,3)	6 (1,9)	0	0
Fatigue	95 (13,9)	10 (1,5)	0	0	76 (24,9)	11 (3,6)	0	0
Maladie pseudo-grippale	7 (1,0)	0	0	0	0	0	0	0
Malaise	14 (2,1)	0	0	0	11 (3,6)	0	0	0
Œdème périphérique	9 (1,3)	0	0	0	21 (6,8)	0	0	0
Pyrexie	24 (3,5)	1 (0,1)	0	0	17 (5,5)	1 (0,3)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 2 ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 682				Docétaxel 75 mg/m ² toutes les 3 semaines n = 309			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Infections et infestations								
Pneumonie	10 (1,5)	4 (0,6)	0	2 (0,3)	5 (1,6)	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Investigations								
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	24 (3,5)	3 (0,4)	0	0	4 (1,3)	0	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	17 (2,5)	2 (0,3)	0	0	3 (1,0)	0	0	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	11 (1,6)	2 (0,3)	0	0	2 (0,6)	0	0	0
Hausse de la créatininémie	13 (1,9)	0	0	0	0	0	0	0
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	7 (1,0)	0	0	0	0	0	0	0
Perte de poids	15 (2,2)	1 (0,1)	0	0	2 (0,6)	0	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Diminution de l'appétit	79 (11,6)	4 (0,6)	0	0	49 (15,9)	3 (1,0)	0	0
Hypertriglycéridémie	10 (1,5)	2 (0,3)	2 (0,3)	0	0	0	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Arthralgie	32 (4,7)	2 (0,3)	0	0	18 (5,8)	0 (0,0)	0	0
Dorsalgie	9 (1,3)	1 (0,1)	0	0	0	0	0	0
Douleur musculosquelettique	8 (1,2)	0	0	0	4 (1,3)	0	0	0
Myalgie	19 (2,8)	0	0	0	29 (9,4)	0	0	0
Troubles du système nerveux								
Étourdissements	11 (1,6)	0	0	0	5 (1,6)	1 (0,3)	0	0
Dysgueusie	11 (1,6)	0	0	0	16 (5,2)	0	0	0
Céphalées	14 (2,1)	0	0	0	2 (0,6)	0	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Toux	11 (1,6)	0	0	0	3 (1,0)	0	0	0
Dyspnée	21 (3,1)	4 (0,6)	0	0	13 (4,2)	4 (1,3)	0	0
Pneumonite	26 (3,8)	5 (0,7)	4 (0,6)	3 (0,4)	3 (1,0)	1 (0,3)	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés								
Sécheresse de la peau	18 (2,6)	0	0	0	4 (1,3)	0	0	0
Prurit	57 (8,4)	0	0	0	5 (1,6)	1 (0,3)	0	0
Éruption cutanée	73 (10,7)	2 (0,3)	0	0	14 (4,5)	0	0	0
Éruption maculopapuleuse	9 (1,3)	1 (0,1)	0	0	0	0	0	0

Lymphome de Hodgkin

Le [Tableau 13](#) présente les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin participant à l'étude KEYNOTE-204 (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). La durée médiane de l'exposition à KEYTRUDA® et au brentuximab vedotin était de 10 mois (intervalle de

1 jour à 2,2 ans) et de 4,8 mois (intervalle de 1 jour à 2,2 ans), respectivement. Les effets indésirables les plus courants (signalés chez au moins 10 % des patients traités avec KEYTRUDA®) étaient l'hypothyroïdie, la pyrexie et le prurit. Les effets liés au traitement de grades 3 à 5 les plus courants survenus chez des patients traités avec KEYTRUDA® participant à l'étude KEYNOTE-204 étaient la thrombopénie (4,1 %), la neutropénie (2,0 %) et la pneumonite (2,0 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 30 % des patients traités avec KEYTRUDA®. Les effets indésirables graves observés chez au moins 1 % des patients comprenaient la pneumonite, la pneumonie, la pyrexie, la myocardite, l'atteinte rénale aiguë, la neutropénie fébrile et la septicémie. Trois patients (2 %) sont décédés de causes autres que la progression de la maladie, soit deux décès en raison de complications résultant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et un décès de cause inconnue.

Le traitement avec KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables chez 14 % des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin; 7 % des patients ont abandonné leur traitement en raison d'une pneumonite. La survenue d'un effet indésirable était à l'origine d'une interruption du traitement avec KEYTRUDA® chez 30 % des patients. Les effets indésirables ayant nécessité une interruption du traitement chez au moins 3 % des patients regroupaient l'infection des voies respiratoires supérieures, la pneumonite, l'augmentation du taux de transaminases et la pneumonie.

Parmi les patients, 38 % ont présenté un effet indésirable ayant nécessité l'administration d'une corticothérapie à action générale.

Tableau 13 – Effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin au cours de l'étude KEYNOTE-204

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 148			Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines n = 152		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grades 4 et 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Anémie	1 (0,7)	1 (0,7)	0	7 (4,6)	1 (0,7)	0
Purpura thrombopénique immunologique	3 (2,0)	0	2 (1,4)	0	0	0
Leucopénie	0	0	0	4 (2,6)	3 (2,0)	0
Lymphopénie	4 (2,7)	0	0	2 (1,3)	0	0
Neutropénie	5 (3,4)	3 (2,0)	0	15 (9,9)	8 (5,3)	3 (2,0)
Thrombopénie	6 (4,1)	2 (1,4)	0	5 (3,3)	0	0
Troubles cardiaques						
Myocardite	2 (1,4)	0	1 (0,7)	0	0	0
Troubles endocriniens						
Hyperthyroïdie	8 (5,4)	0	0	0	0	0
Hypothyroïdie	23 (15,5)	0	0	2 (1,3)	0	0
Thyroïdite	2 (1,4)	0	0	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Douleur abdominale	3 (2,0)	1 (0,7)	0	4 (2,6)	0	0
Constipation	3 (2,0)	0	0	8 (5,3)	0	0
Diarrhée	14 (9,5)	2 (1,4)	0	7 (4,6)	0	0
Dyspepsie	2 (1,4)	0	0	4 (2,6)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 148			Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines n = 152		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grades 4 et 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Nausées	6 (4,1)	0	0	20 (13,2)	0	0
Stomatite	1 (0,7)	0	0	3 (2,0)	0	0
Vomissements	6 (4,1)	1 (0,7)	0	15 (9,9)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration						
Asthénie	3 (2,0)	0	0	2 (1,3)	0	0
Douleur thoracique	2 (1,4)	0	0	1 (0,7)	0	0
Frissons	7 (4,7)	0	0	2 (1,3)	0	0
Fatigue	13 (8,8)	0	0	16 (10,5)	0	0
Sensation de froid	2 (1,4)	0	0	0	0	0
Œdème périphérique	2 (1,4)	0	0	0	0	0
Douleur	1 (0,7)	0	0	2 (1,3)	0	0
Pyrexie	19 (12,8)	1 (0,7)	0	9 (5,9)	0	0
Infections et infestations						
Infection de l'oreille	2 (1,4)	0	0	1 (0,7)	0	0
Zona	1 (0,7)	0	0	3 (2,0)	0	0
Rhinopharyngite	2 (1,4)	0	0	1 (0,7)	0	0
Pneumonie	3 (2,0)	2 (1,4)	0 Gr. 5 : 1 (0,7)	5 (3,3)	2 (1,3)	0
Rhinite	1 (0,7)	0	0	2 (1,3)	0	0
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (3,4)	0	0	4 (2,6)	0	0
Lésions, intoxications et complications d'une intervention						
Réaction liée à la perfusion	5 (3,4)	0	0	12 (7,9)	3 (2,0)	0
Investigations						
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	5 (3,4)	0	0	6 (3,9)	1 (0,7)	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	6 (4,1)	0	0	5 (3,3)	1 (0,7)	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	3 (2,0)	0	0	3 (2,0)	0	0
Hausse de la créatininémie	2 (1,4)	0	0	2 (1,3)	0	0
Diminution de l'hormone thyroïdienne dans le sang	4 (2,7)	0	0	0	0	0
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	3 (2,0)	0	0	0	0	0
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	1 (0,7)	1 (0,7)	0	2 (1,3)	1 (0,7)	0
Diminution du nombre de neutrophiles	3 (2,0)	1 (0,7)	0	10 (6,6)	6 (3,9)	1 (0,7)
Augmentation de la triiodothyronine	2 (1,4)	0	0	0	0	0
Perte de poids	2 (1,4)	0	0	4 (2,6)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	6 (4,1)	0	0	6 (3,9)	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	7 (4,7)	0	0	7 (4,6)	0	0
Dorsalgie	2 (1,4)	0	0	4 (2,6)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 148			Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines n = 152		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grades 4 et 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Douleur osseuse	0	0	0	2 (1,3)	0	0
Spasmes musculaires	1 (0,7)	0	0	2 (1,3)	0	0
Douleur musculosquelettique	4 (2,7)	0	0	2 (1,3)	0	0
Myalgie	1 (0,7)	0	0	5 (3,3)	0	0
Douleur cervicale	0	0	0	3 (2,0)	0	0
Douleur aux extrémités	4 (2,7)	0	0	4 (2,6)	0	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées						
Poussée tumorale	2 (1,4)	1 (0,7)	0	0	0	0
Troubles du système nerveux						
Céphalées	3 (2,0)	0	0	4 (2,6)	0	0
Hypoesthésie	0	0	0	2 (1,3)	0	0
Neuropathie périphérique	3 (2,0)	1 (0,7)	0	28 (18,4)	5 (3,3)	0
Paresthésie	2 (1,4)	0	0	10 (6,6)	2 (1,3)	0
Neuropathie motrice périphérique	0	0	0	4 (2,6)	-0	0
Neuropathie sensitivomotrice périphérique	0	0	0	4 (2,6)	1 (0,7)	0
Neuropathie sensorielle périphérique	3 (2,0)	0	0	20 (13,2)	2 (1,3)	0
Troubles psychiatriques						
Confusion	2 (1,4)	0	0	0	0	0
Troubles rénaux et urinaires						
Atteinte rénale aiguë	2 (1,4)	0	2 (1,4)	0	0	0
Hématurie	2 (1,4)	0	0	1 (0,7)	0	0
Leucocyturie	0	0	0	2 (1,3)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	5 (3,4)	0	0	5 (3,3)	0	0
Dyspnée à l'effort	3 (2,0)	0	0	0	0	0
Pneumopathie interstitielle	3 (2,0)	2 (1,4)	0	1 (0,7)	1 (0,7)	0
Congestion nasale	3 (2,0)	0	0	0	0	0
Douleur oropharyngée	4 (2,7)	0	0	1 (0,7)	0	0
Épanchement pleural	2 (1,4)	0	0	0	0	0
Pneumonite	12 (8,1)	3 (2,0)	3 (2,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0
Toux productive	1 (0,7)	0	0	3 (2,0)	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Alopécie	1 (0,7)	0	0	7 (4,6)	0	0
Dermatite acnéiforme	2 (1,4)	0	0	1 (0,7)	0	0
Dermatite allergique	2 (1,4)	0	0	0	0	0
Sécheresse de la peau	1 (0,7)	0	0	2 (1,3)	0	0
Eczéma	3 (2,0)	0	0	1 (0,7)	1 (0,7)	0
Érythème	3 (2,0)	0	0	2 (1,3)	0	0
Prurit	16 (10,8)	0	0	8 (5,3)	0	0
Éruption cutanée	8 (5,4)	0	0	7 (4,6)	0	0
Éruption maculopapuleuse	3 (2,0)	0	0	4 (2,6)	0	0
Urticaire	2 (1,4)	1 (0,7)	0	0	0	0

Parmi 14 patients de l'étude KEYNOTE-013 ayant subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après un traitement avec le pembrolizumab, 6 patients ont signalé une réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) aiguë et 1 autre a rapporté une RGCH chronique, dont aucun cas mortel. Deux patients ont présenté une maladie veino-occlusive hépatique, dont un cas mortel. Un patient a présenté un syndrome de prise de greffe.

Parmi 32 patients de l'étude KEYNOTE-087 ayant subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après un traitement avec le pembrolizumab, 16 patients ont signalé une RGCH aiguë et 7 autres ont rapporté une RGCH chronique, dont deux cas mortels. Aucun cas de maladie veino-occlusive hépatique ou de syndrome de prise de greffe n'a été rapporté.

Parmi 14 patients de l'étude KEYNOTE-204 ayant subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après un traitement avec le pembrolizumab, 8 patients ont signalé une RGCH aiguë et 3 autres patients ont rapporté une RGCH chronique, dont aucun cas mortel. Aucun cas de maladie veino-occlusive hépatique n'a été signalé. Un patient a présenté un syndrome de prise de greffe.

Parmi les 389 patients atteints d'un lymphome de Hodgkin inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence, 6 (1,5 %) patients ont signalé un syndrome de relargage de cytokines (SRC) à la suite d'un traitement avec KEYTRUDA®. Un patient a présenté un SRC de grade 3.

Lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB)

Le [Tableau 14](#) résume les effets indésirables liés au traitement, survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un LMPCB et traités avec KEYTRUDA® au cours de l'étude KEYNOTE-170. L'effet indésirable le plus courant (signalé chez au moins 10 % des patients) était la neutropénie.

Le traitement avec KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 2,0 % des patients (1 patient sur 49) atteints d'un LMPCB : augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) après l'administration d'une dose de KEYTRUDA®.

Tableau 14 – Effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un LMPCB et traités avec KEYTRUDA® dans l'étude KEYNOTE-170

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 49	
	Tous les grades n (%)	Grade 3/Grade 4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie	9 (18,4)	5 (10,2) Grade 4 : 1 (2,0)
Anémie	1 (2,0)	0
Leucopénie	1 (2,0)	0
Troubles cardiaques		
Péricardite	1 (2,0)	0
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie	3 (6,1)	0
Hyperthyroïdie	1 (2,0)	0
Thyroïdite	1 (2,0)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	1 (2,0)	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 49	
	Tous les grades n (%)	Grade 3/Grade 4 n (%)
Diarrhée	1 (2,0)	0
Nausées	1 (2,0)	0
Troubles généraux et au site d'administration		
Fatigue	2 (4,1)	0
Pyrexie	3 (6,1)	0
Asthénie	3 (6,1)	1 (2,0) 0
Troubles hépatobiliaires		
Nécrose hépatique	1 (2,0)	0
Infections et infestations		
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	1 (2,0)	1 (2,0) 0
Zona	1 (2,0)	0
Pneumonie	1 (2,0)	1 (2,0) 0
Infection des voies respiratoires supérieures	1 (2,0)	0
Mycose vulvo-vaginale	1 (2,0)	0
Investigations		
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	1 (2,0)	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	2 (4,1)	1 (2,0) 0
Augmentation des enzymes hépatiques	1 (2,0)	1 (2,0) 0
Diminution du nombre de leucocytes	1 (2,0)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	1 (2,0)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	2 (4,1)	0
Arthralgie	1 (2,0)	0
Dorsalgie	1 (2,0)	0
Spasmes musculaires	1 (2,0)	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes)		
Poussée tumorale	1 (2,0)	1 (2,0) 0
Troubles du système nerveux		
Paresthésie	1 (2,0)	0
Troubles psychiatriques		
Peur	1 (2,0)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épanchement pleural	1 (2,0)	0
Troubles respiratoires	1 (2,0)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Érythème	1 (2,0)	0
Dermatite allergique	1 (2,0)	0
Enflure du visage	1 (2,0)	0

Deux décès attribuables à des effets indésirables, indépendamment du lien de causalité avec le traitement, ont été signalés parmi les 49 patients atteints d'un LMPCB dans le cadre de l'étude KEYNOTE-170. Les causes de ces décès étaient une infection à *Aspergillus* et un infarctus du myocarde.

Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé lors de l'analyse finale (n = 53 patients) dans le cadre de l'étude KEYNOTE-170 et, par conséquent, au terme d'une période de suivi prolongée, aucun changement d'importance n'est survenu quant au profil d'innocuité de KEYTRUDA®.

Carcinome urothélial

Le [Tableau 15](#) résume les effets indésirables liés au traitement, survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un carcinome urothélial traités avec KEYTRUDA® au cours de l'étude KEYNOTE-045. Les effets indésirables liés au traitement les plus courants (signalés chez au moins 10 % des patients) étaient le prurit, la fatigue et les nausées. Quinze pour cent des patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement de grade ≥ 3 . Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus courants (survenus chez plus de 2 patients) étaient les suivants : pneumonite (n = 4), diarrhée (n = 3), fatigue (n = 3) et augmentation de l'aspartate aminotransférase (n = 3).

Le traitement avec KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 5,6 % des patients au cours de l'étude KEYNOTE-045. L'effet indésirable lié au traitement le plus courant (survenu chez plus de 2 patients) ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude était la pneumonite (n = 5). Le temps médian écoulé avant l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 0,7 mois.

Tableau 15 – Effets indésirables liés au traitement, survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un carcinome urothélial traités avec KEYTRUDA® au cours de l'étude KEYNOTE-045

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 266				Chimiothérapie n = 255			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique								
Anémie	9 (3,4)	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	63 (24,7)	20 (7,8)	0 (0)	0 (0)
Troubles endocriniens								
Hyperthyroïdie	10 (3,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypothyroïdie	15 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux								
Douleur abdominale	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (3,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Colite	5 (1,9)	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Constipation	6 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	52 (20,4)	7 (2,7)	0 (0)	0 (0)
Diarrhée	24 (9,0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	33 (12,9)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)
Sécheresse de la bouche	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Flatulences	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nausées	29 (10,9)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	62 (24,3)	4 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Stomatite	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	21 (8,2)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)
Vomissements	12 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25 (9,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)
Troubles généraux et au site d'administration								
Asthénie	15 (5,6)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	36 (14,1)	7 (2,7)	0 (0)	0 (0)
Frissons	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	37 (13,9)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	71 (27,8)	11 (4,3)	0 (0)	0 (0)
Syndrome pseudo-grippal	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malaise	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 266				Chimiothérapie n = 255			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Inflammation des muqueuses	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	17 (6,7)	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)
Pyrexie	17 (6,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)
Infections et infestations								
Infection urinaire	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,1)	3 (1,2)	1 (0,4)	0 (0)
Investigations								
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	9 (3,4)	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	3 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	3 (1,1)	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diminution du nombre de plaquettes	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	7 (2,7)	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0)
Perte de poids	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Diminution de l'appétit	23 (8,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	41 (16,1)	3 (1,2)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycémie	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Arthralgie	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dorsalgie	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Spasmes musculaires	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleur thoracique musculosquelettique	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgie	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (4,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleur aux extrémités	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (5,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)
Troubles du système nerveux								
Étourdissements	6 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (2,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)
Dysgueusie	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Céphalées	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles psychiatriques								
Insomnie	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Toux	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnée	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (2,4)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)
Dyspnée à l'effort	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pneumonite	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 266				Chimiothérapie n = 255			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés								
Dermatite acnéiforme	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sécheresse de la peau	6 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Érythème	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurit	52 (19,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (2,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)
Éruption cutanée	22 (8,3)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	9 (3,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Éruption maculopapuleuse	6 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Urticaire	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles vasculaires								
Hypertension	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Le [Tableau 16](#) résume les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un carcinome urothélial et traités avec KEYTRUDA® au cours de l'étude KEYNOTE-052. Les effets indésirables les plus fréquents (signalés chez au moins 10 % des patients) étaient les suivants : fatigue, prurit, éruption cutanée, diminution de l'appétit et hypothyroïdie. Au total, 20 % des patients ont manifesté un effet indésirable lié au traitement de grade 3 ou plus. Les effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus les plus fréquents (signalés chez plus de 1 % des patients) étaient les suivants : fatigue (n = 8; 2,2 %), colite (n = 6; 1,6 %), augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (n = 5; 1,4 %), faiblesse musculaire (n = 5; 1,4 %), pneumonite (n = 4; 1,1 %), diarrhée (n = 4; 1,1 %) et augmentation de l'aspartate aminotransférase (n = 4; 1,1 %).

Le traitement avec KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 9,7 % des patients de l'étude KEYNOTE-052. Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez plus de 2 patients) liés au traitement et ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude étaient les suivants : pneumonite (n = 5; 1,4 %), colite (n = 3; 0,8 %) et diarrhée (n = 3; 0,8 %). Le temps médian avant l'abandon du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 4,2 mois.

Tableau 16 – Effets indésirables liés au traitement, survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un carcinome urothélial et traités avec KEYTRUDA® au cours de l'étude KEYNOTE-052

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 370		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique			
Anémie	9 (2,4)	1 (0,3)	0
Thrombopénie	4 (1,1)	0	0
Troubles endocriniens			
Hyperthyroïdie	9 (2,4)	0	0
Hypothyroïdie	37 (10,0)	0	0
Troubles gastro-intestinaux			
Douleur abdominale	5 (1,4)	0	0
Colite	9 (2,4)	5 (1,4)	1 (0,3)

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 370		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Constipation	11 (3,0)	1 (0,3)	0
Diarrhée	34 (9,2)	4 (1,1)	0
Sécheresse de la bouche	11 (3,0)	0	0
Nausées	32 (8,6)	1 (0,3)	0
Vomissements	13 (3,5)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration			
Asthénie	15 (4,1)	2 (0,5)	1 (0,3)
Frissons	10 (2,7)	0	0
Fatigue	67 (18,1)	8 (2,2)	0
Syndrome pseudo-grippal	11 (3,0)	0	0
Œdème périphérique	11 (3,0)	0	0
Pyrexie	14 (3,8)	1 (0,3)	0
Investigations			
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	14 (3,8)	3 (0,8)	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	15 (4,1)	4 (1,1)	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	8 (2,2)	5 (1,4)	0
Augmentation de la bilirubine sanguine	6 (1,6)	1 (0,3)	0
Hausse de la créatininémie	9 (2,4)	1 (0,3)	0
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	4 (1,1)	0	0
Perte de poids	10 (2,7)	1 (0,3)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diminution de l'appétit	39 (10,5)	1 (0,3)	1 (0,3)
Déshydratation	4 (1,1)	2 (0,5)	0
Hyperglycémie	5 (1,4)	3 (0,8)	0
Hyponatrémie	8 (2,2)	2 (0,5)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	10 (2,7)	1 (0,3)	0
Arthrite	8 (2,2)	2 (0,5)	0
Faiblesse musculaire	6 (1,6)	5 (1,4)	0
Myalgie	7 (1,9)	0	0
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	6 (1,6)	1 (0,3)	0
Dysgueusie	13 (3,5)	0	0
Léthargie	6 (1,6)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	12 (3,2)	0	0
Dyspnée	8 (2,2)	0	0
Pneumonite	13 (3,5)	4 (1,1)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Dermatite acnéiforme	4 (1,1)	0	0
Sécheresse de la peau	6 (1,6)	0	0
Érythème	4 (1,1)	0	0
Prurit	66 (17,8)	2 (0,5)	0
Prurit généralisé	5 (1,4)	1 (0,3)	0
Psoriasis	5 (1,4)	0	0
Éruption cutanée	44 (11,9)	2 (0,5)	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 370		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Éruption maculaire	4 (1,1)	0	0
Éruption maculopapuleuse	15 (4,1)	1 (0,3)	0
Éruption prurigineuse	6 (1,6)	0	0

Des effets indésirables de grade 5 (effets indésirables ayant causé la mort) sont survenus chez 24 patients (6,5 %). Ces effets mortels regroupaient une urosepsie (n = 4; 1,1 %), une pneumonie (n = 3; 0,8 %), une septicémie (n = 2; 0,5 %), un décès (cause inconnue, n = 2; 0,5 %) et un cas de chacun des effets suivants : choc septique, infection à *Clostridium difficile*, cardiomyopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, embolie, obstruction duodénale, perforation du gros intestin, fistule au côlon, syndrome de défaillance multiviscérale, diabète de type 2, myosite, atteinte rénale aiguë, maladie rénale chronique, insuffisance rénale, aspiration et insuffisance respiratoire. Un des décès (myosite) a été considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement.

Le [Tableau 17](#) présente un sommaire des effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un CVNIM à haut risque, ne répondant pas au BCG, traités avec KEYTRUDA® dans le cadre de l'étude KEYNOTE-057, dont 96 présentaient carcinome *in situ* (CIS), avec ou sans tumeurs papillaires, ne répondant pas au BCG. Les effets indésirables les plus fréquents (signalés chez plus de 10 % des patients) étaient les suivants : la fatigue, le prurit et la diarrhée. Au total, 14 % des patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou supérieur. Les effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou supérieur les plus fréquents (survenus chez plus de 1 % des patients) étaient les suivants : hyponatrémie (n = 3; 2,0 %), déficit en hormone adrénocorticotrope (n = 2; 1,4 %), colite (n = 2; 1,4 %) et arthralgie (n = 2; 1,4 %).

Des effets indésirables graves liés au traitement sont survenus chez 11 % des patients traités avec KEYTRUDA®. Les effets indésirables graves liés au traitement chez 1 % des patients traités avec KEYTRUDA® comprenaient la colite (2,0 %) et le déficit en hormone adrénocorticotrope (1,4 %).

KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 9,5 % des patients participant à l'étude KEYNOTE-057. L'effet indésirable lié au traitement le plus fréquemment observé (survenu chez plus de 2 patients) ayant mené à l'abandon du médicament à l'étude était la pneumonite (n = 2; 1,4 %). Le temps médian écoulé avant l'abandon du traitement en raison des événements indésirables liés au traitement était de 3,76 mois.

Des effets indésirables liés au traitement ayant entraîné l'interruption du traitement avec KEYTRUDA® sont survenus chez 12 % des patients; les effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %) étaient les suivants : diarrhée (3,4 %), arthralgie (1,4 %), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (1,4 %) et hyponatrémie (1,4 %).

Tableau 17 – Effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients participant à l'étude KEYNOTE-057 atteints d'un CVNIM à haut risque et traités avec KEYTRUDA®

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg une fois toutes les trois semaines n = 148		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles endocriniens			
Déficit en hormone adrénocorticotrope	2 (1,4)	2 (1,4)	0
Hyperthyroïdie	9 (6,1)	0	0
Hypothyroïdie	14 (9,5)	0	0
Troubles gastro-intestinaux			
Douleur abdominale	2 (1,4)	0	0
Colite	3 (2,0)	2 (1,4)	0
Constipation	4 (2,7)	0	0
Diarrhée	16 (10,8)	1 (0,7)	0
Sécheresse de la bouche	4 (2,7)	0	0
Nausées	6 (4,1)	0	0
Vomissements	2 (1,4)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration			
Asthénie	5 (3,4)	0	0
Fatigue	20 (13,5)	0	0
Syndrome pseudo-grippal	2 (1,4)	0	0
Malaise	3 (2,0)	1 (0,7)	0
Pyrexie	4 (2,7)	0	0
Troubles hépatobiliaires			
Fonction hépatique anormale	2 (1,4)	1 (0,7)	0
Examens et analyses			
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	6 (4,1)	0	0
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	5 (3,4)	0	0
Augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline	2 (1,4)	0	0
Diminution du taux d'hormone thyroïdienne	3 (2,0)	0	0
Diminution du nombre de lymphocytes	2 (1,4)	1 (0,7)	0
Perte de poids	2 (1,4)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hyponatrémie	3 (2,0)	2 (1,4)	1 (0,7)
Hypophosphatémie	2 (1,4)	1 (0,7)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	8 (5,4)	2 (1,4)	0
Myalgie	3 (2,0)	0	0
Troubles du système nerveux			
Neuropathie périphérique	3 (2,0)	0	0
Troubles rénaux et urinaires			
Hématurie	2 (1,4)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	2 (1,4)	0	0
Pneumonite	3 (2,0)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg une fois toutes les trois semaines n = 148		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Dermatite	2 (1,4)	1 (0,7)	0
Sécheresse de la peau	2 (1,4)	0	0
Érythème	2 (1,4)	0	0
Prurit	18 (12,2)	1 (0,7)	0
Éruption cutanée	7 (4,7)	0	0
Éruption érythémateuse	2 (1,4)	0	0
Éruption maculopapuleuse	8 (5,4)	0	0
Éruption cutanée prurigineuse	3 (2,0)	0	0

Cancer colorectal

Le [Tableau 18](#) présente un sommaire des effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un cancer colorectal (CCR) associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), traités avec KEYTRUDA® dans le cadre de l'étude KEYNOTE-177. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés chez au moins 10 % des patients) étaient les suivants : diarrhée, fatigue, prurit, nausées, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, éruption cutanée, hypothyroïdie et arthralgie. Au total, 22 % des patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou supérieur. Les effets indésirables de grade 3 ou supérieur les plus fréquents (signalés chez plus de 2 patients) étaient les suivants : augmentation du taux d'alanine aminotransférase (n = 3); colite (n = 3); diarrhée (n = 3) et fatigue (n = 3).

KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 9,8 % des patients participant à l'étude KEYNOTE-177. Les effets indésirables liés au traitement ayant le plus fréquemment mené à l'abandon du médicament à l'étude (survenus chez plus de 1 patient) étaient les suivants : augmentation du taux d'alanine aminotransférase (n = 2); colite auto-immune (n = 2); colite (n = 2) et hépatite (n = 2). Le temps médian écoulé avant l'abandon du traitement en raison des effets indésirables liés au traitement était de 6,3 mois.

Tableau 18 – Effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un cancer colorectal associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) traités avec KEYTRUDA® au cours de l'étude KEYNOTE-177

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 153			Chimiothérapie n = 143		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Anémie	9 (5,9)	2 (1,3)	0	17 (11,9)	7 (4,9)	0
Thrombopénie	2 (1,3)	0	1 (0,7)	7 (4,9)	1 (0,7)	0
Troubles endocriniens						
Insuffisance surrénalienne	2 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0	0
Hyperthyroïdie	4 (2,6)	0	0	0	0	0
Hypophysite	2 (1,3)	0	0	0	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 153			Chimiothérapie n = 143		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Hypothyroïdie	16 (10,5)	0	0	0	0	0
Troubles oculaires						
Sécheresse des yeux	6 (3,9)	0	0	2 (1,4)	0	0
Hyperémie oculaire	2 (1,3)	0	0	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Douleur abdominale	6 (3,9)	0	0	10 (7,0)	1 (0,7)	0
Douleur dans le haut de l'abdomen	4 (2,6)	0	0	3 (2,1)	1 (0,7)	0
Incontinence anale	2 (1,3)	0	0	1 (0,7)	0	0
Colite auto-immune	2 (1,3)	1 (0,7)	1 (0,7)	0	0	0
Colite	8 (5,2)	2 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Constipation	2 (1,3)	0	0	10 (7,0)	0	0
Diarrhée	38 (24,8)	3 (2,0)	0	75 (52,4)	13 (9,1)	1 (0,7)
Sécheresse de la bouche	11 (7,2)	0	0	6 (4,2)	0	0
Dyspepsie	2 (1,3)	0	0	6 (4,2)	0	0
Flatulences	2 (1,3)	0	0	3 (2,1)	0	0
Reflux gastro-œsophagien	2 (1,3)	0	0	1 (0,7)	0	0
Nausées	19 (12,4)	0	0	79 (55,2)	3 (2,1)	0
Stomatite	8 (5,2)	0	0	43 (30,1)	6 (4,2)	0
Vomissements	5 (3,3)	0	0	40 (28,0)	5 (3,5)	0
Troubles généraux et au site d'administration						
Asthénie	11 (7,2)	0	0	25 (17,5)	5 (3,5)	0
Douleur thoracique	2 (1,3)	0	0	0	0	0
Frissons	3 (2,0)	0	0	2 (1,4)	0	0
Fatigue	32 (20,9)	3 (2,0)	0	63 (44,1)	13 (9,1)	0
Syndrome pseudo-grippal	3 (2,0)	0	0	1 (0,7)	0	0
Malaise	7 (4,6)	0	0	7 (4,9)	0	0
Inflammation des muqueuses	4 (2,6)	0	0	25 (17,5)	1 (0,7)	0
Œdème périphérique	7 (4,6)	0	0	3 (2,1)	0	0
Pyrexie	11 (7,2)	1 (0,7)		7 (4,9)	0	0
Xérosis	4 (2,6)	0	0	1 (0,7)	0	0
Troubles hépatobiliaires						
Hépatite	2 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0	0
Lésions, intoxications et complications d'une intervention						
Réaction liée à la perfusion	2 (1,3)	0	0	7 (4,9)	1 (0,7)	0
Investigations						
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	15 (9,8)	3 (2,0)	0	10 (7,0)	1 (0,7)	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	17 (11,1)	2 (1,3)	0	7 (4,9)	1 (0,7)	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	12 (7,8)	1 (0,7)	0	3 (2,1)	0	0
Augmentation de la bilirubinémie	3 (2,0)	0	0	0	0	0
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	2 (1,3)	0	0	0	0	0
Augmentation des gamma-	3 (2,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,4)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 153			Chimiothérapie n = 143		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
glutamyltransférases						
Diminution de l'hémoglobine	3 (2,0)	0	0	1 (0,7)	0	0
Diminution du nombre de lymphocytes	3 (2,0)	0	0	3 (2,1)	2 (1,4)	0
Diminution du nombre de plaquettes	2 (1,3)	0	0	9 (6,3)	1 (0,7)	0
Perte de poids	3 (2,0)	0	0	8 (5,6)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	12 (7,8)	0	0	49 (34,3)	3 (2,1)	0
Déshydratation	3 (2,0)	0	0	5 (3,5)	2 (1,4)	0
Hyperglycémie	3 (2,0)	1 (0,7)	0	2 (1,4)	0	0
Hypokaliémie	3 (2,0)	1 (0,7)	0	8 (5,6)	4 (2,8)	0
Hyponatrémie	2 (1,3)	2 (1,3)	0	1 (0,7)	0	1 (0,7)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	16 (10,5)	0	0	2 (1,4)	0	0
Arthrite	3 (2,0)	1 (0,7)	0	0	0	0
Bursite	2 (1,3)	0	0	0	0	0
Spasmes musculaires	2 (1,3)	0	0	2 (1,4)	0	0
Douleur musculosquelettique	6 (3,9)	0	0	0	0	0
Myalgie	3 (2,0)	1 (0,7)	0	2 (1,4)	0	0
Douleur aux extrémités	4 (2,6)	0	0	2 (1,4)	0	0
Troubles tendineux	2 (1,3)	0	0	0	0	0
Troubles du système nerveux						
Étourdissements	4 (2,6)	0	0	15 (10,5)	0	0
Dysgueusie	2 (1,3)	0	0	13 (9,1)	0	0
Céphalées	3 (2,0)	0	0	6 (4,2)	0	0
Troubles rénaux et urinaires						
Atteinte rénale aiguë	2 (1,3)	1 (0,7)	0	2 (1,4)	2 (1,4)	0
Protéinurie	2 (1,3)	0	0	10 (7,0)	2 (1,4)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	2 (1,3)	0	0	2 (1,4)	0	0
Dyspnée	4 (2,6)	0	0	6 (4,2)	0	0
Pneumonite	5 (3,3)	0	0	0	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Alopécie	5 (3,3)	0	0	28 (19,6)	0	0
Dermatite acnéiforme	3 (2,0)	0	0	7 (4,9)	0	1 (0,7)
Sécheresse de la peau	7 (4,6)	0	0	10 (7,0)	0	0
Érythème	3 (2,0)	0	0	3 (2,1)	0	0
Hyperhidrose	4 (2,6)	0	0	3 (2,1)	0	0
Atteinte unguéale	2 (1,3)	0	0	1 (0,7)	0	0
Sueurs nocturnes	2 (1,3)	0	0	1 (0,7)	0	0
Prurit	21 (13,7)	0	0	7 (4,9)	1 (0,7)	0
Psoriasis	4 (2,6)	2 (1,3)	0	0	0	0
Éruption cutanée	17 (11,1)	1 (0,7)	0	11 (7,7)	1 (0,7)	0
Éruption cutanée maculopapuleuse	5 (3,3)	1 (0,7)	0	2 (1,4)	1 (0,7)	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 153			Chimiothérapie n = 143		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles vasculaires						
Bouffées vasomotrices	2 (1,3)	0	0	1 (0,7)	0	0
Hypotension	2 (1,3)	0	0	1 (0,7)	0	0

Cancer associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS)

Le [Tableau 19](#) résume les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un cancer associé à une forte IMS et traités avec KEYTRUDA® dans les études KEYNOTE-158 (adultes présentant divers types de tumeurs solides ayant déjà été traitées, et dont la maladie a progressé et ne peut être traitée d'aucune autre manière acceptable) et KEYNOTE-164 (adultes atteints d'un cancer colorectal non résecable ou métastatique ayant déjà été traité). Les effets indésirables les plus courants (signalés chez au moins 10 % des patients) étaient les suivants : prurit, diarrhée, fatigue et nausées. Au total, 14 % des patients ont présenté des effets indésirables de grade 3 ou plus, dont les plus courants (ceux qui sont survenus chez plus de 2 patients) étaient les suivants : pancréatite (n = 3; 1,9 %), augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (n = 3; 1,9 %) et augmentation de la gamma-glutamyltransférase (n = 3; 1,9 %).

Le traitement avec KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 4,5 % des patients atteints d'un cancer associé à une forte IMS. Les effets indésirables liés au traitement les plus courants (survenus chez plus de 2 patients) ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude étaient les suivants : pneumonite (n = 2; 1,3 %) et augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (n = 2; 1,3 %). Le temps médian écoulé avant l'abandon du médicament en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 0,7 mois.

Tableau 19 – Effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un cancer associé à une forte IMS et traités avec KEYTRUDA® dans les études KEYNOTE-158 et KEYNOTE-164

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 155	
	Tous les grades n (%)	Grade 3* n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	3 (1,9)	0
Troubles endocriniens		
Hyperthyroïdie	6 (3,9)	1 (0,6)
Hypothyroïdie	6 (3,9)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	17 (11,0)	1 (0,6)
Nausées	17 (11,0)	0
Vomissements	10 (6,5)	0
Sécheresse de la bouche	4 (2,6)	0
Douleur abdominale	3 (1,9)	0
Colite	3 (1,9)	0
Constipation	3 (1,9)	0
Pancréatite	3 (1,9)	3 (1,9)

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 155	
	Tous les grades n (%)	Grade 3* n (%)
Stomatite	2 (1,3)	0
Troubles généraux et au site d'administration		
Fatigue	17 (11,0)	2 (1,3)
Asthénie	15 (9,7)	2 (1,3)
Œdème périphérique	4 (2,6)	1 (0,6)
Pyrexie	3 (1,9)	0
Douleur	2 (1,3)	0
Infections et infestations		
Conjonctivite	2 (1,3)	0
Sinusite	2 (1,3)	0
Investigations		
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	5 (3,2)	1 (0,6)
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	4 (2,6)	1 (0,6)
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	4 (2,6)	3 (1,9)
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	3 (1,9)	3 (1,9)
Hausse de la créatininémie	2 (1,3)	0
Diminution de l'hormone thyroïdienne dans le sang	2 (1,3)	0
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	2 (1,3)	0
Diminution de l'hémoglobine	2 (1,3)	1 (0,6)
Augmentation du taux de lipase	2 (1,3)	2 (1,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	7 (4,5)	0
Hypercalcémie	2 (1,3)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	13 (8,4)	0
Spasmes musculaires	3 (1,9)	0
Myalgie	3 (1,9)	0
Troubles du système nerveux		
Céphalées	4 (2,6)	0
Dysgueusie	2 (1,3)	0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	2 (1,3)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Pneumonite	5 (3,2)	1 (0,6)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	18 (11,6)	0
Éruption cutanée	7 (4,5)	0
Éruption maculopapuleuse	6 (3,9)	0
Sécheresse de la peau	3 (1,9)	0
Eczéma	2 (1,3)	0
Éruption généralisée	2 (1,3)	1 (0,6)
* Aucun effet indésirable de grade 4 ou de grade 5 lié au traitement n'a été signalé chez au moins 1 % des patients atteints d'un cancer associé à une forte IMS.		

Carcinome de l'endomètre (non associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM)

L'innocuité de KEYTRUDA® administré en association avec le lenvatinib a été évaluée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-146, une étude multicentrique, ouverte, comportant un seul groupe menée auprès de 94 patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre dont la tumeur avait progressé après au moins une chimiothérapie à base de platine quel que soit le contexte, et dont la maladie n'était pas associée à une forte IMS ou à une déficience du SRM (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les patientes devaient présenter une tension artérielle maîtrisée adéquatement ainsi qu'une fonction adéquate des reins, de la moelle osseuse, de la coagulation sanguine, du cœur et du foie. La durée médiane du traitement à l'étude était de 7,4 mois (intervalle de 1 jour à 37,8 mois). La durée médiane de l'exposition à KEYTRUDA® était de 6,4 mois (intervalle de 1 jour à 23,8 mois). Le traitement avec KEYTRUDA® a été poursuivi pendant une période maximale de 24 mois. Cependant, le traitement avec le lenvatinib pouvait être poursuivi au-delà de 24 mois.

Les fréquences des effets indésirables présentées dans le [Tableau 19](#) et le [Tableau 20](#) ci-dessous sont fondées sur tous les effets indésirables signalés, indépendamment du lien de causalité évalué par l'investigateur.

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 3 % des patientes recevant KEYTRUDA® et le lenvatinib, notamment une perforation gastro-intestinale, le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) accompagné d'une hémorragie intraventriculaire, et une hémorragie intracrânienne. Des effets indésirables graves se sont manifestés chez 52 % des patientes recevant KEYTRUDA® et le lenvatinib. Voir le [Tableau 20](#) ci-dessous qui présente les effets indésirables graves les plus fréquents.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 40 %) chez les patientes traitées avec KEYTRUDA® et le lenvatinib étaient une douleur musculosquelettique (65 %), la fatigue (65 %), l'hypertension (65 %), la diarrhée (64 %), une diminution de l'appétit (52 %), l'hypothyroïdie (51 %), les nausées (48 %) et une stomatite (43 %).

Le traitement avec KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables (de grades 1 à 4) chez 19 % des patientes, indépendamment de la mesure prise pour le lenvatinib. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) ayant entraîné l'arrêt permanent du traitement avec KEYTRUDA® étaient une insuffisance surrénalienne (2 %), une colite (2 %), une pancréatite (2 %) et une faiblesse musculaire (2 %).

Les effets indésirables ayant mené à une interruption du traitement avec KEYTRUDA® se sont manifestés chez 49 % des patientes; les plus fréquents (≥ 2 %) ont été les suivants : fatigue (14 %), diarrhée (6 %), diminution de l'appétit (6 %), éruption cutanée (5 %), insuffisance rénale (4 %), vomissements (4 %), augmentation du taux de lipase (4 %), diminution du poids (4 %), nausées (3 %), augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (3 %), ulcère cutané (3 %), insuffisance surrénalienne (2 %), augmentation de l'amylase (2 %), hypocalcémie (2 %), hypomagnésémie (2 %), hyponatrémie (2 %), œdème périphérique (2 %), douleur musculosquelettique (2 %), pancréatite (2 %) et syncope (2 %).

Le [Tableau 20](#) résume les effets indésirables subis par les patientes qui ont reçu KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib.

Tableau 20 – Effets indésirables survenus chez au moins 20 % des patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre au cours de l'étude KEYNOTE-146

Effet indésirable	KEYTRUDA® à 200 mg en association avec le lenvatinib à 20 mg n = 94	
	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie ^a	51	1
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée ^b	64	4
Nausées	48	5
Stomatite ^c	43	0
Vomissements	39	0
Douleur abdominale ^d	33	6
Constipation	32	0
Troubles généraux		
Fatigue ^e	65	17
Infections		
Infection urinaire ^f	31	4
Investigations		
Diminution du poids	36	3
Troubles du métabolisme		
Diminution de l'appétit ^g	52	0
Hypomagnésémie	27	3
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique ^h	65	3
Troubles du système nerveux		
Céphalées	33	1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dysphonie	29	0
Dyspnée ⁱ	24	2
Toux	21	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Érythrodysesthésie palmoplantaire	26	3
Éruption cutanée ^j	21	3
Troubles vasculaires		
Hypertension ^k	65	38
Événements hémorragiques ^l	28	4

^a Comprend une augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang et une hypothyroïdie
^b Comprend une diarrhée, une gastro-entérite, une infection virale gastro-intestinale et une diarrhée virale
^c Comprend une glossite, un ulcère de la bouche, une gêne buccale, des vésicules de la muqueuse buccale, une douleur oropharyngée et une stomatite
^d Comprend un malaise abdominal, une douleur dans le bas de l'abdomen et une douleur dans le haut de l'abdomen
^e Comprend une asthénie, une fatigue et un malaise
^f Comprend une cystite et une infection urinaire
^g Comprend une diminution de l'appétit et une satiété précoce
^h Comprend une arthralgie, une arthrite, une dorsalgie, des douleurs mammaires, une douleur thoracique musculosquelettique, une douleur musculosquelettique, une raideur musculosquelettique, une myalgie, une douleur au cou, une douleur thoracique non cardiaque et une douleur aux extrémités
ⁱ Comprend une dyspnée et une dyspnée à l'effort
^j Comprend une éruption cutanée, une éruption généralisée, une éruption maculaire et une éruption maculopapuleuse
^k Comprend une hypertension essentielle, une hypertension et une encéphalopathie hypertensive

Effet indésirable	KEYTRUDA® à 200 mg en association avec le lenvatinib à 20 mg n = 94	
	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
¹ Comprend une ecchymose au point d'insertion du cathéter, une contusion, une épistaxis, une hémorragie gastro-intestinale, une hématurie, une hémorragie au point d'injection, une hémorragie intracrânienne, une hémorragie intraventriculaire, une hémorragie du gros intestin, une métrorragie, une hémorragie buccale, une hémorragie utérine et une hémorragie vaginale		

Tableau 21 – Effets indésirables graves survenus chez au moins 3 % des patientes atteints d'un carcinome de l'endomètre au cours de l'étude KEYNOTE-146

Effet indésirable grave	KEYTRUDA® à 200 mg en association avec le lenvatinib à 20 mg n = 94
Troubles endocriniens	
Insuffisance surrénalienne	3,2
Troubles gastro-intestinaux	
Douleur abdominale ^a	6,4
Nausées	4,3
Colite ^b	3,2
Troubles généraux	
Fatigue ^c	4,3
Pyrexie	3,2
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Douleur musculosquelettique ^d	5,3
Troubles psychiatriques	
Confusion mentale	4,3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Épanchement pleural	4,3
Dyspnée	3,2
Troubles vasculaires	
Hypertension ^e	8,5
Hémorragie ^f	4,3
^a Comprend une douleur abdominale et une douleur dans le haut de l'abdomen ^b Comprend une colite et une colite ischémique ^c Comprend une asthénie et une fatigue ^d Comprend une dorsalgie, des douleurs mammaires, une douleur musculosquelettique et une douleur thoracique non cardiaque ^e Comprend une encéphalopathie hypertensive et une hypertension ^f Comprend une hémorragie gastro-intestinale, une hémorragie intracrânienne et une hémorragie intraventriculaire	

Adénocarcinome rénal

En association avec l'axitinib (KEYNOTE-426)

Le [Tableau 22](#) résume les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un AR traités avec KEYTRUDA® en association avec l'axitinib lors de l'étude KEYNOTE-426. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés chez au moins 10 % des patients) étaient les suivants : hyperthyroïdie, hypothyroïdie, diarrhée, nausées, stomatite, asthénie, fatigue, inflammation des muqueuses, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'ASAT, diminution de l'appétit, arthralgie, protéinurie, dysphonie, érythrodysesthésie palmoplantaire, prurit, éruptions cutanées et hypertension. Parmi les patients, 63 % ont présenté des effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus. Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus courants étaient les suivants : hypertension

(21,2 %), augmentation du taux d'ALAT (12,1 %), diarrhée (7,2 %), augmentation du taux d'ASAT (6,8 %) et érythrodysesthésie palmoplantaire (5,1 %).

Au cours de l'étude KEYNOTE-426, un nombre plus élevé que prévu de cas d'augmentation du taux d'ALAT (20 %) et du taux d'ASAT (13 %), mesurés par analyses de laboratoire, de grades 3 et 4 a été observé chez les patients n'ayant jamais été traités et atteints d'un AR recevant KEYTRUDA® en association avec l'axitinib. Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'augmentation d'ALAT était de 2,3 mois (intervalle de 7 jours à 19,8 mois). Chez les patients dont le taux d'ALAT était au moins 3 fois plus élevé que la LSN (grades 2 à 4, n = 116), 94 % d'entre eux sont passés aux grades 0 ou 1. Parmi les patients qui ont présenté une augmentation du taux d'ALAT, 59 % ont reçu des corticostéroïdes à action générale. Parmi les patients qui s'en sont remis, 92 (84 %) ont repris un traitement avec KEYTRUDA® (3 %) ou l'axitinib (31 %) en monothérapie, ou avec les deux médicaments (50 %). Parmi ces patients, 55 % n'ont pas présenté de nouveau un taux d'ALAT 3 fois supérieur à la LSN; de ceux qui ont présenté de nouveau un taux d'ALAT 3 fois supérieur à la LSN, tous s'en sont remis (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des effets indésirables mortels liés au traitement sont survenus chez 0,9 % des patients recevant KEYTRUDA® en association avec l'axitinib. Ces effets étaient notamment (un cas par effet) : myasthénie grave, myocardite, fasciite nécrosante et pneumonite.

Des effets indésirables graves liés au traitement sont survenus chez 24 % des patients recevant KEYTRUDA® en association avec l'axitinib. Les effets indésirables graves liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients recevant KEYTRUDA® en association avec l'axitinib étaient notamment : diarrhée (1,9 %), augmentation du taux d'ALAT (1,4 %), augmentation du taux d'ASAT (1,2 %) et pneumonite (1,2 %).

KEYTRUDA® et l'axitinib ont été abandonnés simultanément en raison d'effets indésirables liés au traitement (de grades 1 à 4) chez 6,3 % des patients de l'étude KEYNOTE-426. L'effet indésirable le plus fréquent lié au traitement et ayant entraîné l'abandon des deux médicaments à l'étude était l'augmentation du taux d'ALAT (1,2 %). Le temps médian écoulé avant l'abandon des médicaments à l'étude en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 63 jours. Dans le cadre de l'étude KEYNOTE-426, KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 18,6 % des patients, indépendamment de la mesure prise pour l'axitinib. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) liés au traitement et ayant entraîné l'abandon de KEYTRUDA® étaient l'augmentation du taux d'ALAT (4,7 %) et l'augmentation du taux d'ASAT (3,7 %). L'axitinib a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 15,4 % des patients, indépendamment de la mesure prise pour le pembrolizumab. L'effet indésirable le plus fréquent (≥ 2 %) lié au traitement et ayant entraîné l'abandon de l'axitinib était l'augmentation du taux d'ALAT (3,7 %).

Les effets indésirables liés au traitement et ayant entraîné l'interruption simultanée de KEYTRUDA® et de l'axitinib sont survenus chez 28 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) liés au traitement et ayant entraîné l'interruption des deux médicaments à l'étude étaient les suivants : augmentation du taux d'ALAT (7,0 %), augmentation du taux d'ASAT (6,5 %) et diarrhée (6,1 %).

Les effets indésirables liés au traitement et ayant entraîné l'interruption de KEYTRUDA® sont survenus chez 41 % des patients, indépendamment de la mesure prise pour l'axitinib. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) liés au traitement et ayant entraîné l'interruption de KEYTRUDA® étaient les

suivants : augmentation du taux d'ALAT (9,1 %), augmentation du taux d'ASAT (8,4 %), diarrhée (8,4 %) et hyperthyroïdie (2,1 %).

L'axitinib a été interrompu en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 57,6 % des patients, indépendamment de la mesure prise pour le pembrolizumab. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) liés au traitement et ayant entraîné l'interruption de l'axitinib étaient les suivants : diarrhée (12,8 %), hypertension (12,6 %), augmentation du taux d'ALAT (11,9 %), augmentation du taux d'ASAT (11,4 %), érythrodysesthésie palmoplantaire (6,8 %), diminution de l'appétit (4,4 %), protéinurie (3,5 %), fatigue (3,0 %), inflammation des muqueuses (2,6 %), stomatite (2,6 %) et nausées (2,3 %). La dose d'axitinib a été réduite chez 21 % des patients, indépendamment de la mesure prise pour le pembrolizumab. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) liés au traitement et ayant entraîné la réduction de la dose d'axitinib étaient les suivants : hypertension (4,0 %), diarrhée (3,5 %) et érythrodysesthésie palmoplantaire (2,3 %).

Tableau 22 – Effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'AR traités avec KEYTRUDA® en association avec l'axitinib au cours de l'étude KEYNOTE-426

Effet indésirable	KEYTRUDA®+axitinib n = 429				Sunitinib n = 425			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique								
Anémie	12 (2,8)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	69 (16,2)	13 (3,1)	0 (0)	0 (0)
Leucopénie	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	37 (8,7)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Neutropénie	6 (1,4)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	79 (18,6)	27 (6,4)	1 (0,2)	0 (0)
Thrombopénie	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	94 (22,1)	20 (4,7)	2 (0,5)	0 (0)
Troubles endocriniens								
Insuffisance surrénalienne	9 (2,1)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperthyroïdie	52 (12,1)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	14 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypophysite	5 (1,2)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypothyroïdie	135 (31,5)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	119 (28,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thyroïdite	10 (2,3)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles oculaires								
Sécheresse oculaire	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux								
Inconfort abdominal	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleur abdominale	23 (5,4)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	16 (3,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleur dans le haut de l'abdomen	13 (3,0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	20 (4,7)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Colite	8 (1,9)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Constipation	31 (7,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	29 (6,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhée	210 (49)	31 (7,2)	0 (0)	0 (0)	175 (41,2)	19 (4,5)	0 (0)	0 (0)
Sécheresse de la bouche	17 (4,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22 (5,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspepsie	12 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	48 (11,3)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Dysphagie	9 (2,1)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Œsophagite	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Flatulences	13 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastrite	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reflux gastro-œsophagien	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	34 (8,0)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)
Nausées	91 (21,2)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	111 (26,1)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)

Effet indésirable	KEYTRUDA®+axitinib n = 429				Sunitinib n = 425			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Douleur buccale	17 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stomatite	61 (14,2)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	86 (20,2)	9 (2,1)	0 (0)	0 (0)
Vomissements	34 (7,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	56 (13,2)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)
Troubles généraux et au site d'administration								
Asthénie	50 (11,7)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	54 (12,7)	12 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Frissons	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (2,6)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Œdème périphérique	7 (1,6)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	14 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	130 (30,3)	10 (2,3)	0 (0)	0 (0)	142 (33,4)	21 (4,9)	0 (0)	0 (0)
Malaise	8 (1,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	13 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inflammation des muqueuses	55 (12,8)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	90 (21,2)	7 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Pyrexie	16 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles hépatobiliaires								
Altération de la fonction hépatique	13 (3,0)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hépatite	6 (1,4)	4 (0,9)	2 (0,5)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperbilirubinémie	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (1,4)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)
Infections et infestations								
Gingivite	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigations								
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	102 (23,8)	48 (11,2)	4 (0,9)	0 (0)	54 (12,7)	10 (2,4)	1 (0,2)	0 (0)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	97 (22,6)	26 (6,1)	3 (0,7)	0 (0)	59 (13,9)	7 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	17 (4,0)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	15 (3,5)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)
Augmentation de la bilirubine sanguine	19 (4,4)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	20 (4,7)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Hausse de la créatininémie	24 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	30 (7,1)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Augmentation du taux de lactate-déshydrogénase sanguine	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augmentation de la tension artérielle	13 (3,0)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	6 (1,4)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	22 (5,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22 (5,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diminution du nombre de lymphocytes	6 (1,4)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	13 (3,1)	2 (0,5)	1 (0,2)	0 (0)
Diminution du nombre de plaquettes	14 (3,3)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	76 (17,9)	27 (6,4)	4 (0,9)	0 (0)
Perte de poids	41 (9,6)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	36 (8,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Diminution de l'appétit	94 (21,9)	9 (2,1)	0 (0)	0 (0)	106 (24,9)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)

Effet indésirable	KEYTRUDA®+axitinib n = 429				Sunitinib n = 425			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Déshydratation	9 (2,1)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	8 (1,9)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycémie	13 (3,0)	5 (1,2)	1 (0,2)	0 (0)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperkaliémie	10 (2,3)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	4 (0,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Hypoalbuminémie	6 (1,4)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	5 (1,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Hyponatrémie	13 (3,0)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	13 (3,1)	6 (1,4)	2 (0,5)	0 (0)
Hypophosphatémie	6 (1,4)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	26 (6,1)	11 (2,6)	0 (0)	0 (0)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Arthralgie	52 (12,1)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	15 (3,5)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Arthrite	5 (1,2)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dorsalgie	9 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Spasmes musculaires	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Faiblesse musculaire	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgie	23 (5,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (3,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleur aux extrémités	18 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (4,7)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Troubles du système nerveux								
Étourdissements	10 (2,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dysgueusie	40 (9,3)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	129 (30,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Céphalées	35 (8,2)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	33 (7,8)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Léthargie	9 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (1,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Paresthésie	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles psychiatriques								
Insomnie	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles rénaux et urinaires								
Atteinte rénale aiguë	7 (1,6)	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	4 (0,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Hématurie	8 (1,9)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	8 (1,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Protéinurie	66 (15,4)	11 (2,6)	0 (0)	0 (0)	39 (9,2)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Toux	32 (7,5)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	12 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dysphonie	98 (22,8)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	12 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnée	28 (6,5)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	16 (3,8)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Épistaxis	19 (4,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	32 (7,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleur oropharyngée	13 (3,0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pneumonite	11 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés								
Alopécie	11 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatite	5 (1,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatite acnéiforme	5 (1,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sécheresse de la peau	27 (6,3)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	35 (8,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Érythème	7 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Érythrodysesthésie palmoplantaire	119 (27,7)	22 (5,1)	0 (0)	0 (0)	168 (39,5)	15 (3,5)	0 (0)	0 (0)
Prurit	53 (12,4)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	18 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Éruption cutanée	46 (10,7)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	38 (8,9)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Éruption cutanée maculopapuleuse	17 (4,0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Exfoliation cutanée	5 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Effet indésirable	KEYTRUDA®+axitinib n = 429				Sunitinib n = 425			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles vasculaires								
Hypertension	179 (41,7)	91 (21,2)	0 (0)	0 (0)	184 (43,3)	78 (18,4)	0 (0)	0 (0)
Hypotension	5 (1,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

En association avec le lenvatinib (KEYNOTE-581)

L'innocuité de KEYTRUDA® a été évaluée au cours de l'étude KEYNOTE-581 (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les patients ont reçu KEYTRUDA® à raison de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines en association avec le lenvatinib à raison de 20 mg par voie orale une fois par jour (n = 352), ou le lenvatinib à raison de 18 mg par voie orale une fois par jour en association avec l'évérolimus à raison de 5 mg par voie orale une fois par jour (n = 355), ou le sunitinib à raison de 50 mg par voie orale une fois par jour pendant 4 semaines, suivi d'une interruption du traitement pendant 2 semaines (n = 340). La durée médiane de l'exposition à KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib et au sunitinib était de 17,0 mois (intervalle de 0,1 à 39,1 mois) et de 7,8 mois (intervalle de 0,1 à 37,0 mois), respectivement. La durée médiane de l'exposition à KEYTRUDA® était de 15,1 mois (intervalle de 0,03 à 29,6 mois). Le traitement avec KEYTRUDA® a été poursuivi pendant une période maximale de 24 mois. Cependant, le traitement avec le lenvatinib pouvait être poursuivi au-delà de 24 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents (signalés chez au moins 30 % des patients) étaient les suivants : fatigue, diarrhée, douleur musculosquelettique, hypothyroïdie, hypertension, stomatite, diminution de l'appétit, éruption cutanée et nausées. Parmi les patients, 82 % ont présenté des effets indésirables de grade 3 ou plus. Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus courants (≥ 5 %) étaient les suivants : hypertension (29 %), augmentation du taux de lipase (18 %), diarrhée (10 %), fatigue (9 %), augmentation du taux d'amylase (9 %), hépatotoxicité (9 %), protéinurie (8 %), diminution du poids (8 %) et événements hémorragiques (5 %).

Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous et dans le [Tableau 23](#) sont fondées sur tous les effets indésirables signalés, indépendamment du lien de causalité évalué par l'investigateur.

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 4,3 % des patients traités avec KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib, notamment l'arrêt cardiorespiratoire (0,9 %) et la septicémie (0,9 %). Il y a eu un cas signalé (0,3 %) pour chacun des effets mortels suivants : arythmie, hépatite auto-immune, dyspnée, crise hypertensive, hausse de la créatininémie, syndrome de défaillance multiviscérale, syndrome myasthénique, myocardite, néphrite, pneumonite, anévrisme rupturé et hémorragie méningée.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 51 % des patients traités avec KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib. Les effets indésirables graves survenus chez au moins 2 % des patients étaient les suivants : événements hémorragiques (5 %), diarrhée (4 %), hypertension (3 %), infarctus du myocarde (3 %), pneumonite (3 %), vomissements (3 %), atteinte rénale aiguë (2 %), insuffisance surrénalienne (2 %), dyspnée (2 %) et pneumonie (2 %).

Parmi les patients traités avec KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib, 37 % ont abandonné définitivement le traitement (soit KEYTRUDA® ou le lenvatinib ou les deux) en raison d'un effet indésirable : 29 % ont cessé de prendre KEYTRUDA® seulement, 26 % ont cessé de prendre le lenvatinib

seulement et 13 % ont cessé de prendre les deux médicaments. Les effets indésirables les plus courants (≥ 2 %) ayant entraîné l'abandon définitif de KEYTRUDA®, du lenvatinib ou des deux médicaments étaient les suivants : pneumonite (3 %), infarctus du myocarde (3 %), hépatotoxicité (3 %), atteinte rénale aiguë (3 %), éruption cutanée (3 %) et diarrhée (2 %).

Des effets indésirables ayant mené à l'interruption du traitement avec KEYTRUDA®, le lenvatinib ou les deux médicaments se sont manifestés chez 78 % des patients recevant KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib. Le traitement avec KEYTRUDA® a été interrompu chez 55 % des patients et le traitement avec les deux médicaments a été interrompu chez 39 % des patients. Les effets indésirables les plus courants (≥ 3 %) ayant mené à l'interruption du traitement avec KEYTRUDA® étaient les suivants : diarrhée (10 %), hépatotoxicité (8 %), fatigue (7 %), augmentation du taux de lipase (5 %), augmentation du taux d'amylase (4 %), douleur musculosquelettique (3 %), hypertension (3 %), éruption cutanée (3 %), atteinte rénale aiguë (3 %) et diminution de l'appétit (3 %).

Parmi les 352 adultes atteints d'un AR à un stade avancé ou métastatique traités avec KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib, 159 (45 %) étaient âgés de 65 ans et plus. La fréquence des effets indésirables de grade 3 ou plus était de 88,7 % chez les patients âgés de 65 ans et plus et de 77,2 % chez les patients âgés de moins de 65 ans. La fréquence des effets indésirables ayant mené à l'abandon de KEYTRUDA®, du lenvatinib ou des deux médicaments était de 46,5 % chez les patients âgés de 65 ans et plus et de 29,5 % chez les patients âgés de moins de 65 ans. La fréquence des effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® était de 37,1 % chez les patients âgés de 65 ans et plus et de 21,8 % chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Le [Tableau 23](#) résume les effets indésirables qui sont survenus chez au moins 20 % des patients traités avec KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib lors de l'étude KEYNOTE-581.

Tableau 23 – Effets indésirables survenus chez au moins 20 % des patients traités avec KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib au cours de l'étude KEYNOTE-581

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines en association avec le lenvatinib n = 352		Sunitinib 50 mg n = 340	
	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
Troubles endocriniens				
Hypothyroïdie ^a	57	1	32	0
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée ^b	62	10	50	6
Stomatite ^c	43	2	43	2
Nausées	36	3	33	1
Douleur abdominale ^d	27	2	18	1
Vomissements	26	3	20	1
Constipation	25	1	19	0
Troubles généraux et au site d'administration				
Fatigue ^e	63	9	56	8
Troubles hépatobiliaires				
Hépatotoxicité ^f	25	9	21	5

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines en association avec le lenvatinib n = 352		Sunitinib 50 mg n = 340	
	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
Investigations				
Perte de poids	30	8	9	0,3
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit ^e	41	4	31	1
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique ^h	58	4	41	3
Troubles du système nerveux				
Céphalée	23	1	16	1
Troubles rénaux et urinaires				
Protéinurie ⁱ	30	8	13	3
Atteinte rénale aiguë ^j	21	5	16	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dysphonie	30	0	4	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée ^k	37	5	17	1
Érythrodysesthésie palmoplantaire ^l	29	4	38	4
Troubles vasculaires				
Hypertension ^m	56	29	43	20
Événements hémorragiques ⁿ	27	5	26	4

^a Comprend une hypothyroïdie, une augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang et une hypothyroïdie secondaire

^b Comprend une diarrhée et une gastroentérite

^c Comprend les effets suivants : ulcère aphteux, douleur gingivale, glossite, glossodynie, ulcère buccal, inflammation des muqueuses, gêne buccale, vésicules de la muqueuse buccale, douleur buccale, douleur oropharyngée, inflammation pharyngée, stomatite

^d Comprend un inconfort abdominal, une douleur abdominale, une rigidité abdominale, une sensibilité abdominale, un malaise épigastrique, une douleur au bas de l'abdomen, une douleur dans le haut de l'abdomen

^e Comprend une asthénie, une fatigue, une léthargie et un malaise

^f Comprend une augmentation de l'alanine aminotransférase, une augmentation de l'aspartate aminotransférase, une augmentation de la bilirubine sanguine, une atteinte hépatique provoquée par un médicament, une augmentation des enzymes hépatiques, une insuffisance hépatique, une fonction hépatique anormale, une lésion hépatocellulaire, une hépatotoxicité, une hyperbilirubinémie, une hypertransaminasémie, une hépatite à médiation immunitaire, une hausse des paramètres des tests de la fonction hépatique, une lésion hépatique, une augmentation du taux de transaminases, une augmentation des gamma-glutamyltransférases

^g Comprend une diminution de l'appétit et une satiété précoce

^h Comprend une arthralgie, une arthrite, une douleur au dos, des douleurs osseuses, des douleurs mammaires, une douleur musculosquelettique thoracique, des malaises musculosquelettiques, des douleurs musculosquelettiques, une raideur musculosquelettique, une myalgie, une douleur au cou, une douleur thoracique non cardiaque, une douleur aux extrémités, une douleur à la mâchoire

ⁱ Comprend une hémoglobinurie, un syndrome néphrotique et une protéinurie

^j Comprend une atteinte rénale aiguë, une azotémie, une hausse de la créatininémie, une diminution de la clairance rénale de la créatinine, une hypercréatininémie, une insuffisance rénale, un dysfonctionnement rénal, une oligurie, une diminution du débit de filtration glomérulaire et une néphropathie toxique

^k Comprend une éruption cutanée dans la région génitale, une éruption cutanée au point de perfusion, une éruption cutanée pénienne, une éruption cutanée périnéale, une éruption cutanée, une éruption érythémateuse, une éruption maculaire, une éruption maculopapuleuse, une éruption papuleuse, une éruption prurigineuse, une éruption pustuleuse

^l Comprend un érythème palmaire, une érythrodysesthésie palmoplantaire et un érythème plantaire

^m Comprend une hypertension essentielle, une hausse de la tension artérielle, une hausse de la tension artérielle diastolique, une hypertension, une crise hypertensive, une rétinopathie hypertensive, une tension artérielle instable

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines en association avec le lenvatinib n = 352		Sunitinib 50 mg n = 340	
	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
ⁿ Comprend tous les termes relatifs aux hémorragies. Les effets indésirables liés aux hémorragies survenus chez au moins un sujet dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont les suivants : hémorragie anale, rupture d'anévrisme, vésicule sanguine, anémie attribuable à la perte de sang, hématurie, hématome au point d'entrée du cathéter, microhémorragies cérébrales, hémorragie conjonctivale, contusion, diarrhée hémorragique, coagulation intravasculaire disséminée, ecchymose, épistaxis, hémorragie oculaire, hémorragie gastrique, gastrite hémorragique, saignement gingival, hémorragie des voies urinaires, hémothorax, hématémèse, hématome, hématochézie, hématurie, hémoptysie, hémorroïdes hémorragiques, tendance accrue aux ecchymoses, hématome au point d'injection, hémorragie au point d'injection, hémorragie intraabdominale, hémorragie gastro-intestinale basse, syndrome de Mallory-Weiss, méléna, pétéchie, hémorragie rectale, hémorragie rénale, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie de l'intestin grêle, hémorragies linéaires sous-unguéales, hématome sous-cutané, hématome sous-dural, hémorragie méningée, purpura thrombopénique thrombotique, hémorragie tumorale, hématome traumatique, hémorragie digestive haute				

Traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal

Le [Tableau 24](#) résume les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients ayant un adénocarcinome rénal (AR) réséqué et traités avec KEYTRUDA® lors de l'étude KEYNOTE-564. La durée médiane de l'exposition à KEYTRUDA® était de 11,1 mois (nombre de doses administrées : de 1 à 17). Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés chez au moins 10 % des patients) étaient les suivants : fatigue, prurit, hypothyroïdie, diarrhée, éruptions cutanées et hyperthyroïdie.

Des effets indésirables graves liés au traitement sont survenus chez 12 % des patients recevant KEYTRUDA®; les plus fréquents (fréquence ≥ 1 %) étaient les suivants : insuffisance surrénalienne, colite et acidocétose diabétique.

Des effets indésirables liés au traitement ayant entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® se sont manifestés chez 17,6 % des patients; les plus fréquents (≥ 1 %) étaient les suivants : augmentation du taux d'ALAT (1,6 %), colite (1,0 %) et insuffisance surrénalienne (1,0 %).

Des effets indésirables liés au traitement ayant mené à l'interruption du traitement avec KEYTRUDA® se sont manifestés chez 16,4 % des patients; les plus fréquents (≥ 1 %) étaient les suivants : arthralgie (1,4 %), diarrhée (1,4 %), hypothyroïdie (1,2 %), fatigue (1,0 %), augmentation du taux d'ALAT (1,0 %) et augmentation du taux d'ASAT (1,2 %).

Tableau 24 – Effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'AR traités avec KEYTRUDA® au cours de l'étude KEYNOTE-564

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 488			Placebo n = 496		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Anémie	6 (1,2)	0	0	4 (0,8)	0	0
Troubles endocriniens						
Insuffisance surrénalienne	10 (2,0)	6 (1,2)	0	0	0	0
Hyperthyroïdie	50 (10,2)	1 (0,2)	0	0	0	0
Hypothyroïdie	86 (17,6)	1 (0,2)	0	13 (2,6)	0	0
Thyroïdite	5 (1,0)	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Colite	7 (1,4)	4 (0,8)	0	1 (0,2)	0	0
Constipation	8 (1,6)	0	0	6 (1,2)	0	0
Diarrhée	77 (15,8)	8 (1,6)	0	51 (10,3)	0	0
Sécheresse de la bouche	20 (4,1)	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0
Dyspepsie	6 (1,2)	0	0	0	0	0
Nausées	39 (8,0)	0	0	23 (4,6)	0	0
Stomatite	6 (1,2)	0	0	5 (1,0)	0	0
Vomissements	10 (2,0)	1 (1,2)	0	3 (0,6)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration						
Asthénie	28 (5,7)	1 (0,2)	0	23 (4,6)	0	0
Frissons	7 (1,4)	0	0	4 (0,8)	0	0
Fatigue	99 (20,3)	4 (0,8)	0	71 (14,3)	0	0
Œdème	6 (1,2)	0	0	1 (0,2)	0	0
Œdème périphérique	8 (1,6)	0	0	8 (1,6)	0	0
Pyrexie	9 (1,8)	1 (0,2)	0	2 (0,4)	0	0
Lésions, intoxications et complications d'une intervention						
Réaction liée à la perfusion	5 (1,0)	1 (0,2)	0	4 (0,8)	0	0
Investigations						
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	22 (4,5)	9 (1,8)	0	9 (1,8)	1 (0,2)	0
Augmentation du taux d'amylase	6 (1,2)	2 (0,4)	0	4 (0,8)	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	22 (4,5)	6 (1,2)	0	5 (1,0)	0	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	7 (1,4)	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0
Hausse de la créatininémie	20 (4,1)	1 (0,2)	0	10 (2,0)	0	0
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	12 (2,5)	0	0	3 (0,6)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 488			Placebo n = 496		
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Augmentation des gamma-glutamyltransférases	6 (1,2)	1 (0,2)	2 (0,4)	0	0	0
Augmentation du taux de lipase	5 (1,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,8)	0	0
Augmentation du taux de transaminases	5 (1,0)	1 (0,2)	0	2 (0,4)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	15 (3,1)	1 (0,2)	0	2 (0,4)	0	0
Acidocétose diabétique	5 (1,0)	4 (0,8)	1 (0,2)	0	0	0
Hyperglycémie	5 (1,0)	2 (0,4)	1 (0,2)	4 (0,8)	1 (0,2)	0
Hypophosphatémie	5 (1,0)	1 (0,2)	0	4 (0,8)	0	0
Diabète de type 1	5 (1,0)	3 (0,6)	1 (0,2)	0	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	46 (9,4)	1 (0,2)	0	43 (8,7)	0	0
Arthrite	7 (1,4)	1 (0,2)	0	3 (0,6)	0	0
Spasmes musculaires	6 (1,2)	0	0	5 (1,0)	0	0
Myalgie	30 (6,1)	1 (0,2)	0	20 (4,0)	0	0
Douleur aux extrémités	7 (1,4)	0	0	1 (0,2)	0	0
Troubles du système nerveux						
Étourdissements	13 (2,7)	0	0	5 (1,0)	0	0
Dysgueusie	8 (1,6)	0	0	4 (0,8)	0	0
Céphalées	17 (3,5)	0	0	17 (3,4)	0	0
Paresthésies	9 (1,8)	0	0	1 (0,2)	0	0
Troubles psychiatriques						
Insomnie	5 (1,0)	0	0	1 (0,2)	0	0
Troubles rénaux et urinaires						
Protéinurie	7 (1,4)	0	0	1 (0,2)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	15 (3,1)	0	0	7 (1,4)	0	0
Dyspnée	12 (2,5)	0	0	9 (1,8)	0	0
Pneumonite	8 (1,6)	1 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,6)	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Dermatite	7 (1,4)	0	0	2 (0,4)	0	0
Sécheresse de la peau	14 (2,9)	0	0	11 (2,2)	0	0
Eczéma	5 (1,0)	0	0	1 (0,2)	0	0
Prurit	91 (18,6)	1 (0,2)	0	57 (11,5)	0	0
Psoriasis	6 (1,2)	0	0	0	0	0
Éruption cutanée	73 (15,0)	4 (0,8)	0	36 (7,3)	0	0
Éruption maculopapuleuse	19 (3,9)	2 (0,4)	0	6 (1,2)	0	0
Éruption prurigineuse	10 (2,0)	0	0	0	0	0
Urticaire	5 (1,0)	0	0	3 (0,6)	0	0

CETC

Le [Tableau 25](#) résume les effets indésirables liés au traitement qui ont été observés chez au moins 1 % des patients atteints de CETC traités avec KEYTRUDA® dans le cadre de l'étude KEYNOTE-048. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés par au moins 10 % des patients) dans le groupe recevant KEYTRUDA® en monothérapie ou dans celui recevant KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie étaient les suivants : anémie, nausée, neutropénie, fatigue, inflammation des muqueuses, thrombopénie, vomissements, stomatite, diminution de l'appétit, diminution du nombre de plaquettes, diarrhée, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de leucocytes, hypothyroïdie, leucopénie, asthénie, hausse de la créatininémie, hypomagnésémie et constipation. Les effets indésirables de grade 3 à 5 les plus fréquents liés au traitement chez les patients traités avec KEYTRUDA® en monothérapie dans le cadre de l'étude KEYNOTE-048 étaient les suivants : hyponatrémie (n = 6, 2 %), pneumonite (n = 4, 1,3 %) et fatigue (n = 3, 1 %). Les effets indésirables de grade 3 à 5 les plus fréquents liés au traitement chez les patients traités avec KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie dans le cadre de l'étude KEYNOTE-048 étaient les suivants : anémie (n = 54, 19,6 %), neutropénie (n = 49, 17,8 %), diminution du nombre de neutrophiles (n = 27, 9,8 %), inflammation des muqueuses (n = 26, 9,4 %), thrombopénie (n = 24, 8,7 %), neutropénie fébrile (n = 22, 8,0 %), stomatite (n = 22, 8,0 %), fatigue (n = 19, 6,9 %), nausée (n = 15, 5,4 %), diminution du nombre de leucocytes (n = 15, 5,4 %) et diminution du nombre de plaquettes (n = 14, 5,1 %).

Le traitement a été interrompu en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 5,0 % des 300 patients qui recevaient KEYTRUDA® en monothérapie et chez 25,0 % des 276 patients qui recevaient KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie. Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement ayant entraîné l'abandon du médicament à l'étude pour KEYTRUDA® en monothérapie (effets observés chez au moins 2 patients) étaient l'insuffisance surrénalienne (n = 2), l'hépatite auto-immune (n = 2) et la pneumonite (n = 2) et, pour KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie (effets observés chez au moins 4 patients) étaient la hausse de la créatininémie (n = 6), une inflammation des muqueuses (n = 5), la neutropénie fébrile (n = 4), la neutropénie (n = 4) et le choc septique (n = 4). Le temps médian écoulé avant l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 7,0 mois pour les patients traités avec KEYTRUDA® en monothérapie et de 0,2 mois pour les patients traités avec KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie.

Tableau 25 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) dans les groupes combinés recevant KEYTRUDA®, chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-048

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 300				KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Platine FU n = 276				Cétuximab Platine FU n = 287			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique												
Anémie	12 (4,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	134 (48,6)	52 (18,8)	2 (0,7)	0 (0,0)	118 (41,1)	43 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutropénie fébrile	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (8,0)	15 (5,4)	7 (2,5)	0 (0,0)	13 (4,5)	11 (3,8)	2 (0,7)	0 (0,0)
Leucopénie	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	34 (12,3)	8 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	38 (13,2)	9 (3,1)	7 (2,4)	0 (0,0)
Lymphopénie	2 (0,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (5,2)	3 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Neutropénie	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	91 (33,0)	35 (12,7)	14 (5,1)	0 (0,0)	89 (31,0)	38 (13,2)	20 (7,0)	0 (0,0)
Pancytopénie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,7)	0 (0,0)
Thrombopénie	4 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	75 (27,2)	16 (5,8)	8 (2,9)	0 (0,0)	62 (21,6)	18 (6,3)	6 (2,1)	0 (0,0)
Troubles auditifs et labyrinthiques												
Surdité	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoacousie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (4,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Acouphènes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles endocriniens												
Hyperthyroïdie	6 (2,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypothyroïdie	39 (13,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	36 (13,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles gastro-intestinaux												
Douleur abdominale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (3,8)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur dans le haut de l'abdomen	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ulcère aphteux	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,7)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Colite	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Constipation	9 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	28 (10,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31 (10,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhée	17 (5,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	50 (18,1)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	76 (26,5)	5 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sécheresse de la bouche	5 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphagie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 300				KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Platine FU n = 276				Cétuximab Platine FU n = 287			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Nausée	12 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	125 (45,3)	15 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	131 (45,6)	16 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur buccale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stomatite	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	69 (25,0)	21 (7,6)	1 (0,4)	0 (0,0)	70 (24,4)	9 (3,1)	1 (0,3)	0 (0,0)
Inconfort lingual	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vomissements	7 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	75 (27,2)	7 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	64 (22,3)	5 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles généraux et au site d'administration												
Asthénie	7 (2,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	32 (11,6)	7 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (10,5)	6 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur thoracique	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Frissons	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Œdème facial	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fatigue	43 (14,3)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	84 (30,4)	19 (6,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	83 (28,9)	11 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Malaise	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inflammation des muqueuses	8 (2,7)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	77 (27,9)	25 (9,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	76 (26,5)	14 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Œdème périphérique	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enflure périphérique	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pyrexie	10 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infections et infestations												
Bronchite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	5 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Infection à <i>Candida</i>	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (2,9)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infection pulmonaire	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Candidose buccale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	2 (0,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (2,9)	1 (0,4)	4 (1,4)	0 (0,0)	12 (4,2)	4 (1,4)	0 (0,0)	3 (1,0)
Choc septique	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,4)	5 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Investigations												
Augmentation de l'alanine aminotransférase	7 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (5,2)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 300				KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Platine FU n = 276				Cétuximab Platine FU n = 287			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	8 (2,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (4,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (4,9)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	3 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation de la créatininémie	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31 (11,2)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diminution du taux de magnésium dans le sang	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (2,9)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation du taux de potassium dans le sang	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diminution du taux de sodium dans le sang	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation de la protéine C réactive	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation des gamma-glutamyltransférases	2 (0,7)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diminution de l'hémoglobine	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diminution du nombre de lymphocytes	4 (1,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (4,3)	5 (1,8)	4 (1,4)	0 (0,0)	8 (2,8)	4 (1,4)	2 (0,7)	0 (0,0)

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 300				KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Platine FU n = 276				Cétuximab Platine FU n = 287			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Diminution du nombre de neutrophiles	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	45 (16,3)	20 (7,2)	7 (2,5)	0 (0,0)	54 (18,8)	24 (8,4)	11 (3,8)	0 (0,0)
Diminution du nombre de plaquettes	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	51 (18,5)	9 (3,3)	5 (1,8)	0 (0,0)	46 (16,0)	6 (2,1)	3 (1,0)	0 (0,0)
Augmentation du taux de transaminases	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perte de poids	9 (3,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (7,6)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (10,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prise de poids	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diminution du nombre de leucocytes	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	36 (13,0)	13 (4,7)	2 (0,7)	0 (0,0)	43 (15,0)	19 (6,6)	3 (1,0)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition												
Diminution de l'appétit	16 (5,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	62 (22,5)	12 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	62 (21,6)	8 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Déshydratation	2 (0,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,4)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperglycémie	5 (1,7)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	2 (0,7)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperkaliémie	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (2,8)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoalbuminémie	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypocalcémie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (3,6)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (4,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypokaliémie	4 (1,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (5,8)	6 (2,2)	3 (1,1)	0 (0,0)	36 (12,5)	7 (2,4)	4 (1,4)	0 (0,0)
Hypomagnésémie	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (10,5)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	95 (33,1)	8 (2,8)	3 (1,0)	0 (0,0)
Hyponatrémie	10 (3,3)	5 (1,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	23 (8,3)	9 (3,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	19 (6,6)	7 (2,4)	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypophosphatémie	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,2)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (6,6)	5 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif												
Arthralgie	6 (2,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Faiblesse musculaire	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles du système nerveux												
Étourdissements	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (2,8)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysgueusie	6 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (5,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Céphalées	8 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 300				KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Platine FU n = 276				Cétuximab Platine FU n = 287			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Hypoesthésie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuropathie périphérique	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,1)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neurotoxicité	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paresthésie	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuropathie sensorielle périphérique	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (5,4)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,1)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Syncope	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,2)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles psychiatriques												
Insomnie	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles rénaux et urinaires												
Atteinte rénale aiguë	3 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (5,4)	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	6 (2,1)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Insuffisance rénale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Néphrite tubulo-interstitielle	3 (1,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux												
Toux	5 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnée	7 (2,3)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnée d'effort	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Épistaxis	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hoquet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Maladie pulmonaire interstitielle	2 (0,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur oropharyngée	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Épanchement pleural	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonite	15 (5,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	11 (4,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 300				KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Platine FU n = 276				Cétuximab Platine FU n = 287			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés												
Alopécie	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatite	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatite acnéiforme	6 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	82 (28,6)	6 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sécheresse de la peau	6 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	27 (9,4)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Érythème	3 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Érythrodysesthésie palmoplantaire	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (7,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prurit	22 (7,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	24 (8,4)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Éruption cutanée	25 (8,3)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (8,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	101 (35,2)	17 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Éruption cutanée maculopapuleuse	6 (2,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (4,9)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles vasculaires												
Hypotension	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	2 (0,7)	1 (0,4)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Phlébite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vascularite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Cancer de l'œsophage

Le [Tableau 26](#) résume les effets indésirables liés au traitement, survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un carcinome de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique traités avec KEYTRUDA® en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (FU) dans l'étude KEYNOTE-590 (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). La durée médiane de l'exposition était de 5,7 mois (intervalle de 1 jour à 26 mois) dans le groupe recevant KEYTRUDA® en association et de 5,1 mois (intervalle de 3 jours à 27 mois) dans le groupe recevant la chimiothérapie.

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés chez au moins 20 % des patients) étaient les suivants : nausées, diminution de l'appétit, anémie, fatigue, diminution du nombre de neutrophiles, vomissements, diarrhée, neutropénie, stomatite et diminution du nombre de globules blancs. Les effets indésirables de grade 3 à 5 les plus fréquents liés au traitement chez les patients traités avec KEYTRUDA® dans le cadre de l'étude KEYNOTE-590 étaient les suivants : diminution du nombre de neutrophiles (22,7 %), neutropénie (14,3 %), anémie (12,4 %), diminution du nombre de globules blancs (8,6 %), nausées (7 %), fatigue (6,2 %), vomissements (6,2 %), stomatite (5,7 %) et hyponatrémie (5,4 %). Des effets indésirables mortels liés au traitement sont survenus chez 2,4 % des patients recevant KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, y compris un cas chacun de syndrome de défaillance multiviscérale, d'embolie pulmonaire, de pneumopathie interstitielle, de pneumonite, de neutropénie fébrile, de pneumonie, d'atteinte rénale aiguë, de diarrhée et d'insuffisance hépatique.

Des effets indésirables graves liés au traitement sont survenus chez 32 % des patients traités avec KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie. Les effets indésirables graves survenus chez au moins 2 % des patients étaient les suivants : pneumonie (3,5 %), pneumonite (3,2 %), neutropénie fébrile (2,4 %), atteinte rénale aiguë (2,2 %) et vomissements (2,2 %).

KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 7,3 % des patients. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® étaient les suivants : pneumonite/maladie pulmonaire interstitielle (2,2 %), augmentation du taux de transaminases (0,6 %), augmentation de la créatininémie (0,5 %), diarrhée (0,5 %), réaction liée à la perfusion (0,5 %), hépatite (0,3 %), insuffisance hépatique (0,3 %) et atteinte rénale aiguë (0,3 %). KEYTRUDA® a été interrompu en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 22,2 % des patients. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents ayant mené à l'interruption du traitement avec KEYTRUDA® étaient les suivants : neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles (5,1 %), pneumonite (2,7 %), éruption cutanée/éruption maculopapuleuse (1,6 %), malaise (1,6 %), fatigue (1,1 %), diminution de l'appétit (1,1 %), augmentation de la créatininémie (0,8 %), augmentation du taux de transaminases (0,6 %), fonction hépatique anormale (0,5 %), atteinte rénale aiguë (0,3 %), insuffisance rénale (0,3 %) et hépatopathie (0,3 %).

Le [Tableau 26](#) et le [Tableau 51](#) résument les effets indésirables et les anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire, respectivement, chez les patients traités avec KEYTRUDA® dans l'étude KEYNOTE-590.

Tableau 26 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) dans le groupe de patients traités avec KEYTRUDA® en association avec le cisplatine et le 5-FU, chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-590

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Cisplatine FU n = 370				Placebo Cisplatine FU n = 370			
	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique								
Anémie	143 (38,6)	45 (12,2)	1 (0,3)	0	162 (43,8)	54 (14,6)	0	0
Neutropénie fébrile	11 (3)	8 (2,2)	2 (0,5)	1 (0,3)	14 (3,8)	8 (2,2)	5 (1,4)	1 (0,3)
Leucopénie	24 (6,5)	3 (0,8)	3 (0,8)	0	28 (7,6)	10 (2,7)	1 (0,3)	0
Neutropénie	96 (25,9)	41 (11,1)	12 (3,2)	0	88 (23,8)	45 (12,2)	15 (4,1)	0
Thrombopénie	25 (6,8)	3 (0,8)	2 (0,5)	0	33 (8,9)	6 (1,6)	4 (1,1)	0
Troubles auditifs et labyrinthiques								
Hypoacousie	5 (1,4)	1 (0,3)	0	0	7 (1,9)	0	0	0
Acouphène	33 (8,9)	2 (0,5)	0	0	25 (6,8)	0	0	0
Troubles endocriniens								
Insuffisance surrénalienne	4 (1,1)	2 (0,5)	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Hyperthyroïdie	19 (5,1)	0	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Hypothyroïdie	38 (10,3)	0	0	0	22 (5,9)	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux								
Distension abdominale	4 (1,1)	0	0	0	6 (1,6)	0	0	0
Douleur abdominale	7 (1,9)	1 (0,3)	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Chéilite angulaire	4 (1,1)	0	0	0	0	0	0	0
Ulcère aphteux	5 (1,4)	0	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Colite	5 (1,4)	3 (0,8)	0	0	3 (0,8)	1 (0,3)	0	0
Constipation	50 (13,5)	0	0	0	63 (17)	0	0	0
Diarrhée	97 (26,2)	10 (2,7)	1 (0,3)	1 (0,3)	85 (23)	7 (1,9)	0	0
Sécheresse de la bouche	15 (4,1)	0	0	0	7 (1,9)	0	0	0
Dyspepsie	7 (1,9)	0	0	0	6 (1,6)	0	0	0
Dysphagie	5 (1,4)	3 (0,8)	0	0	8 (2,2)	2 (0,5)	0	0
Ulcération de la bouche	9 (2,4)	1 (0,3)	0	0	5 (1,4)	1 (0,3)	0	0
Nausées	233 (63)	26 (7)	0	0	220 (59,5)	24 (6,5)	0	0
Stomatite	96 (25,9)	21 (5,7)	0	0	93 (25,1)	14 (3,8)	0	0
Vomissements	110 (29,7)	23 (6,2)	0	0	99 (26,8)	18 (4,9)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration								
Asthénie	45 (12,2)	11 (3)	1 (0,3)	0	35 (9,5)	4 (1,1)	0	0
Douleur thoracique	5 (1,4)	0	0	0	2 (0,5)	1 (0,3)	0	0
Œdème	11 (3)	0	0	0	8 (2,2)	0	0	0
Fatigue	135 (36,5)	22 (5,9)	1 (0,3)	0	107 (28,9)	20 (5,4)	0	0
Extravasation au point d'injection	7 (1,9)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Malaise	43 (11,6)	2 (0,5)	0	0	39 (10,5)	4 (1,1)	0	0
Inflammation des muqueuses	59 (15,9)	12 (3,2)	0	0	65 (17,6)	12 (3,2)	1 (0,3)	0
Pyrexie	14 (3,8)	0	0	0	8 (2,2)	1 (0,3)	0	0
Infections et infestations								
Pneumonie	17 (4,6)	11 (3)	0	1 (0,3)	7 (1,9)	3 (0,8)	1 (0,3)	0
Lésions, intoxications et complications d'une intervention								
Réaction liée à la perfusion	4 (1,1)	1 (0,3)	0	0	0	0	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Cisplatine FU n = 370				Placebo Cisplatine FU n = 370			
	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Examens et analyses								
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	18 (4,9)	1 (0,3)	0	0	15 (4,1)	2 (0,5)	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	18 (4,9)	3 (0,8)	0	0	19 (5,1)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	4 (1,1)	0	0	0	7 (1,9)	0	0	0
Augmentation de la bilirubinémie	4 (1,1)	0	0	0	5 (1,4)	0	0	0
Augmentation de la créatinémie	67 (18,1)	5 (1,4)	0	0	70 (18,9)	1 (0,3)	0	0
Diminution de l'hormone thyroïdienne dans le sang	7 (1,9)	0	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	8 (2,2)	0	0	0	6 (1,6)	0	0	0
Augmentation de l'urémie	7 (1,9)	0	0	0	5 (1,4)	0	0	0
Augmentation des gamma-glutamyltransférases	6 (1,6)	1 (0,3)	0	0	3 (0,8)	1 (0,3)	0	0
Diminution du nombre de lymphocytes	21 (5,7)	7 (1,9)	0	0	20 (5,4)	4 (1,1)	1 (0,3)	0
Diminution du nombre de neutrophiles	135 (36,5)	60 (16,2)	24 (6,5)	0	109 (29,5)	43 (11,6)	19 (5,1)	0
Diminution du pourcentage de neutrophiles	4 (1,1)	1 (0,3)	0	0	5 (1,4)	2 (0,5)	2 (0,5)	0
Diminution du nombre de plaquettes	61 (16,5)	2 (0,5)	5 (1,4)	0	56 (15,1)	11 (3)	6 (1,6)	0
Perte de poids	43 (11,6)	4 (1,1)	0	0	47 (12,7)	8 (2,2)	0	0
Diminution du nombre de leucocytes	89 (24,1)	27 (7,3)	5 (1,4)	0	69 (18,6)	12 (3,2)	6 (1,6)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Diminution de l'appétit	145 (39,2)	13 (3,5)	0	0	119 (32,2)	16 (4,3)	0	0
Déshydratation	20 (5,4)	8 (2,2)	0	0	16 (4,3)	7 (1,9)	1 (0,3)	0
Hyperglycémie	11 (3)	2 (0,5)	1 (0,3)	0	3 (0,8)	1 (0,3)	0	0
Hypoalbuminémie	5 (1,4)	0	0	0	12 (3,2)	1 (0,3)	0	0
Hypocalcémie	10 (2,7)	2 (0,5)	0	0	8 (2,2)	3 (0,8)	0	0
Hypokaliémie	34 (9,2)	12 (3,2)	5 (1,4)	0	41 (11,1)	16 (4,3)	3 (0,8)	0
Hypomagnésémie	21 (5,7)	2 (0,5)	0	0	14 (3,8)	2 (0,5)	1 (0,3)	0
Hyponatrémie	32 (8,6)	16 (4,3)	4 (1,1)	0	40 (10,8)	18 (4,9)	2 (0,5)	0
Hypophosphatémie	10 (2,7)	3 (0,8)	0	0	13 (3,5)	9 (2,4)	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Arthralgie	11 (3)	0	0	0	4 (1,1)	0	0	0
Myalgie	7 (1,9)	0	0	0	6 (1,6)	0	0	0
Douleur aux extrémités	4 (1,1)	0	0	0	0	0	0	0
Troubles du système nerveux								
Étourdissements	14 (3,8)	0	0	0	15 (4,1)	0	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Cisplatine FU n = 370				Placebo Cisplatine FU n = 370			
	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Dysgueusie	34 (9,2)	0	0	0	32 (8,6)	0	0	0
Céphalées	9 (2,4)	0	0	0	6 (1,6)	0	0	0
Hypoesthésie	8 (2,2)	0	0	0	5 (1,4)	1 (0,3)	0	0
Léthargie	4 (1,1)	0	0	0	6 (1,6)	1 (0,3)	0	0
Neuropathie périphérique	32 (8,6)	1 (0,3)	0	0	32 (8,6)	0	0	0
Paresthésies	9 (2,4)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Neuropathie sensitive périphérique	34 (9,2)	1 (0,3)	0	0	29 (7,8)	1 (0,3)	0	0
Troubles psychiatriques								
Insomnie	12 (3,2)	0	0	0	10 (2,7)	0	0	0
Troubles rénaux et urinaires								
Atteinte rénale aiguë	14 (3,8)	6 (1,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	10 (2,7)	5 (1,4)	0	0
Protéinurie	7 (1,9)	0	0	0	11 (3)	0	0	0
Insuffisance rénale	4 (1,1)	0	0	0	3 (0,8)	3 (0,8)	0	0
Atteinte rénale	7 (1,9)	0	0	0	6 (1,6)	0	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Toux	8 (2,2)	0	0	0	7 (1,9)	0	0	0
Dyspnée	6 (1,6)	1 (0,3)	0	0	7 (1,9)	1 (0,3)	0	0
Épistaxis	10 (2,7)	0	0	0	6 (1,6)	0	0	0
Hoquet	40 (10,8)	0	0	0	33 (8,9)	0	0	0
Douleur oropharyngée	6 (1,6)	0	0	0	4 (1,1)	0	0	0
Pneumonite	20 (5,4)	6 (1,6)	0	1 (0,3)	0	0	0	0
Embolie pulmonaire	4 (1,1)	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,5)	1 (0,3)	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés								
Alopécie	51 (13,8)	0	0	0	39 (10,5)	0	0	0
Dermatite	4 (1,1)	0	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Sécheresse de la peau	14 (3,8)	0	0	0	6 (1,6)	0	0	0
Érythrodysesthésie palmoplantaire	12 (3,2)	2 (0,5)	0	0	14 (3,8)	1 (0,3)	0	0
Prurit	23 (6,2)	1 (0,3)	0	0	8 (2,2)	0	0	0
Éruption cutanée	29 (7,8)	0	0	0	18 (4,9)	1 (0,3)	0	0
Éruption maculopapuleuse	10 (2,7)	4 (1,1)	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Hyperpigmentation cutanée	11 (3)	0	0	0	8 (2,2)	0	0	0
Troubles vasculaires								
Hypertension	4 (1,1)	2 (0,5)	0	0	2 (0,5)	1 (0,3)	0	0
Hypotension	9 (2,4)	0	1 (0,3)	0	7 (1,9)	0	0	0
Phlébite	7 (1,9)	0	0	0	4 (1,1)	0	0	0
Vascularite	6 (1,6)	0	0	0	7 (1,9)	0	0	0

* Classé selon la version 4.03 du NCI CTCAE

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

Le [Tableau 27](#) résume les effets indésirables liés au traitement, survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif traités avec KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie (paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine/carboplatine) dans l'étude KEYNOTE-355 (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). La durée médiane de l'exposition était de 6,2 mois (intervalle de 1 jour à 38,3 mois) dans le groupe recevant KEYTRUDA® en association et de 5,3 mois (intervalle de 1 jour à 33,6 mois) dans le groupe recevant la chimiothérapie.

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés chez au moins 20 % des patients) étaient les suivants : anémie, neutropénie, nausées, alopecie, fatigue et diminution du nombre de neutrophiles. Les effets indésirables de grades 3 à 5 les plus fréquents liés au traitement chez les patients traités avec KEYTRUDA® dans le cadre de l'étude KEYNOTE-355 étaient les suivants : neutropénie (29,2 %), diminution du nombre de neutrophiles (17,3 %), anémie (16,4 %), diminution du nombre de globules blancs (10,2 %), thrombopénie (9,9 %), leucopénie (9,7 %), diminution du nombre de plaquettes (6,0 %) et augmentation du taux d'ALAT (5,7 %).

Des effets indésirables mortels liés au traitement sont survenus chez 0,3 % des patients recevant KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, y compris un cas chacun de pneumonie et d'atteinte rénale aiguë. Des effets indésirables graves liés au traitement sont survenus chez 17,6 % des patients traités avec KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie. Les effets indésirables graves liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients étaient les suivants : anémie, thrombopénie, neutropénie fébrile, vomissements, pneumonite et pyrexie. KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 9,1 % des patients. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® (s'étant manifestés chez au moins 4 patients) étaient les suivants : augmentation du taux d'ALAT (n = 12, 2,0 %), augmentation du taux d'ASAT (n = 9, 1,5 %) et pneumonite (n = 7, 1,2 %). KEYTRUDA® a été interrompu en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 43 % des patients. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (≥ 2 %) ayant mené à l'interruption du traitement avec KEYTRUDA® étaient les suivants : neutropénie (13,9 %), thrombopénie (9,4 %), diminution du nombre de neutrophiles (8,4 %), anémie (6,9 %), leucopénie (5,2 %), augmentation du taux d'ALAT (4,5 %), diminution du nombre de plaquettes (4,2 %), augmentation du taux d'ASAT (3,9 %), et diminution du nombre de globules blancs (3,7 %).

Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été observé à l'analyse définitive et, par conséquent, au terme d'une période de suivi prolongée, aucun changement d'importance n'est survenu quant au profil d'innocuité du pembrolizumab.

Tableau 27 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) dans le groupe de patients traités avec KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-355

Effet indésirable	KEYTRUDA® + chimiothérapie n = 596				Placebo + chimiothérapie n = 281			
	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique								
Anémie	291 (48,8)	94 (15,8)	4 (0,7)	0 (0,0)	129 (45,9)	41 (14,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutropénie fébrile	10 (1,7)	8 (1,3)	2 (0,3)	0 (0,0)	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leucopénie	113 (19,0)	48 (8,1)	10 (1,7)	0 (0,0)	49 (17,4)	27 (9,6)	3 (1,1)	0 (0,0)
Lymphopénie	28 (4,7)	10 (1,7)	2 (0,3)	0 (0,0)	4 (1,4)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutropénie	241 (40,4)	113 (19,0)	61 (10,2)	0 (0,0)	107 (38,1)	55 (19,6)	29 (10,3)	0 (0,0)

	KEYTRUDA® + chimiothérapie n = 596				Placebo + chimiothérapie n = 281			
Effet indésirable	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Thrombopénie	114 (19,1)	29 (4,9)	30 (5,0)	0 (0,0)	54 (19,2)	19 (6,8)	12 (4,3)	0 (0,0)
Troubles cardiaques								
Palpitations	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles auditifs et labyrinthiques								
Vertiges	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles endocriniens								
Insuffisance surrénalienne	6 (1,0)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthyroïdie	29 (4,9)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypothyroïdie	80 (13,4)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thyroïdite	7 (1,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles oculaires								
Sécheresse oculaire	14 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Larmoiement accru	12 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles gastro-intestinaux								
Douleur abdominale	14 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur dans le haut de l'abdomen	22 (3,7)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Colite	9 (1,5)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Constipation	80 (13,4)	3 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (13,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhée	115 (19,3)	8 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	45 (16,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sécheresse de la bouche	18 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	22 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrite	11 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reflux gastro-œsophagien	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nausées	229 (38,4)	9 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	115 (40,9)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stomatite	47 (7,9)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (6,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vomissements	111 (18,6)	13 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	42 (14,9)	6 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles généraux et au site d'administration								
Asthénie	89 (14,9)	6 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (13,2)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Frissons	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Œdème	6 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Œdème périphérique	27 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fatigue	164 (27,5)	17 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	83 (29,5)	7 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Malaise	26 (4,4)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inflammation des muqueuses	27 (4,5)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,2)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pyrexie	58 (9,7)	3 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (8,2)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles du système immunitaire								
Hypersensibilité	9 (1,5)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infections et infestations								
Conjonctivite	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinopharyngite	6 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KEYTRUDA® + chimiothérapie n = 596				Placebo + chimiothérapie n = 281			
Effet indésirable	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (1,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infection urinaire	10 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lésions, intoxications et complications d'une intervention								
Réaction liée à la perfusion	8 (1,3)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Investigations								
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	118 (19,8)	29 (4,9)	5 (0,8)	0 (0,0)	46 (16,4)	13 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	111 (18,6)	23 (3,9)	3 (0,5)	0 (0,0)	42 (14,9)	8 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	35 (5,9)	5 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (4,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation de la bilirubinémie	10 (1,7)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation de la créatinémie	11 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,1)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation du taux de lactate-déshydrogénase sanguine	15 (2,5)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	11 (3,9)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation des gamma-glutamyltransférases	16 (2,7)	3 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,1)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diminution de l'hémoglobine	11 (1,8)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diminution du nombre de lymphocytes	30 (5,0)	13 (2,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	9 (3,2)	4 (1,4)	26 (9,3)	0 (0,0)
Diminution du nombre de neutrophiles	132 (22,1)	54 (9,1)	49 (8,2)	0 (0,0)	74 (26,3)	31 (11,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diminution du pourcentage de neutrophiles	7 (1,2)	4 (0,7)	3 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	8 (2,8)	0 (0,0)
Diminution du nombre de plaquettes	90 (15,1)	21 (3,5)	15 (2,5)	0 (0,0)	43 (15,3)	12 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KEYTRUDA® + chimiothérapie n = 596				Placebo + chimiothérapie n = 281			
Effet indésirable	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Perte de poids	34 (5,7)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,5)	1 (0,4)		
Diminution du nombre de leucocytes	108 (18,1)	57 (9,6)	4 (0,7)	0 (0,0)	54 (19,2)	25 (8,9)	4 (1,4)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Diminution de l'appétit	97 (16,3)	5 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	25 (8,9)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoalbuminémie	11 (1,8)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokaliémie	9 (1,5)	3 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,5)	2 (0,7)	2 (0,7)	0 (0,0)
Hypomagnésémie	6 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyponatrémie	8 (1,3)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Arthralgie	48 (8,1)	4 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (8,2)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthrite	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dorsalgie	8 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur osseuse	9 (1,5)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Faiblesse musculaire	6 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur musculo-squelettique	6 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	46 (7,7)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (7,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur aux extrémités	21 (3,5)	3 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles du système nerveux								
Étourdissements	14 (2,3)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysgueusie	47 (7,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Céphalées	39 (6,5)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoesthésie	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Léthargie	12 (2,0)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuropathie périphérique	61 (10,2)	6 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	32 (11,4)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neurotoxicité	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paresthésies	20 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuropathie sensitive périphérique	55 (9,2)	8 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (7,1)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Polyneuropathie	12 (2,0)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Altération du goût	8 (1,3)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles psychiatriques								
Anxiété	6 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Insomnie	10 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Toux	22 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphonie	21 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (4,6)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Épistaxis	14 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur oropharyngée	8 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonite	12 (2,0)	5 (0,8)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Effet indésirable	KEYTRUDA® + chimiothérapie n = 596				Placebo + chimiothérapie n = 281			
	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades* n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés								
Alopécie	197 (33,1)	4 (0,7)	1 (0,2)	0 (0,0)	94 (33,5)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatite acnéiforme	8 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sécheresse de la peau	15 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eczéma	6 (1,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Érythème	9 (1,5)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Décoloration des ongles	8 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atteinte unguéale	12 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Onycholyse	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prurit	64 (10,7)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (9,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Éruption cutanée	92 (15,4)	4 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (9,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Éruption maculopapuleuse	29 (4,9)	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperpigmentation cutanée	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Urticaire	6 (1,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles vasculaires								
Bouffées vasomotrices	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bouffées de chaleur	7 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertension	9 (1,5)	4 (0,7)	1 (0,2)	0 (0,0)	3 (1,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypotension	7 (1,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

* Classé selon la version 4.03 du NCI CTCAE

Cancer du sein triple négatif de stade précoce

Le [Tableau 28](#) résume les effets indésirables liés au traitement, survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un CSTN de stade précoce à haut risque et traités avec KEYTRUDA® comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie (le carboplatine et le paclitaxel, suivis de la doxorubicine ou de l'épirubicine en association avec le cyclophosphamide), puis comme traitement adjuvant, en monothérapie, après la chirurgie dans l'étude KEYNOTE-522 (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). La durée médiane de l'exposition était de 13,3 mois (intervalle de 1 jour à 21,9 mois) dans le groupe recevant KEYTRUDA® en association et de 13,6 mois (intervalle de 1 jour à 19,8 mois) dans le groupe recevant le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement chez les patients traités avec KEYTRUDA® dans l'étude KEYNOTE-522 (signalés chez au moins 20 % des patients) étaient les suivants : nausées, alopecie, anémie, neutropénie, fatigue, diarrhée, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, vomissements, asthénie, éruption cutanée, constipation, diminution du nombre de neutrophiles, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, neuropathie périphérique et diminution de l'appétit. Les effets indésirables de grades 3 à 5 les plus fréquents liés au traitement chez les patients traités avec KEYTRUDA® dans l'étude KEYNOTE-522 (signalés chez au moins 5 % des patients) étaient les suivants : neutropénie (34,5 %), diminution du nombre de neutrophiles (18,6 %), anémie (18 %),

neutropénie fébrile (17,8 %), diminution du nombre de leucocytes (7,7 %) et augmentation du taux d'alanine aminotransférase (5,5 %).

Des effets indésirables graves liés au traitement se sont manifestés chez 34 % des patients recevant KEYTRUDA® dans l'étude KEYNOTE-522. Les effets indésirables graves liés au traitement survenus chez au moins 2 % des patients traités avec KEYTRUDA® dans l'étude KEYNOTE-522 comprenaient la neutropénie fébrile (14,7 %), la pyrexie (2,6 %) et l'anémie (2,4 %). Des effets indésirables mortels sont survenus, indépendamment du lien de causalité, chez 0,9 % des patients recevant KEYTRUDA® comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, et comme traitement adjuvant par la suite, en monothérapie, après la chirurgie, y compris un cas chacun d'encéphalite auto-immune, de pneumonie, de pneumonite, d'embolie pulmonaire, de septicémie associée au syndrome de dysfonctionnement d'organes multiples, d'infarctus du myocarde et de choc. Enfin, un patient a trouvé la mort pour une raison inconnue.

Le traitement avec KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 49 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) liés au traitement ayant mené à l'interruption du traitement avec KEYTRUDA® ont été les suivants : neutropénie (17,0 %), diminution du nombre de neutrophiles (8,4 %), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (5,2 %), anémie (3,3 %), thrombopénie (3,1 %), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (3,1 %), neutropénie fébrile (2,8 %) et diminution du nombre de plaquettes (2,8 %). Le traitement avec KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 17,9 % des patients. L'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (2,4 %) a été l'effet indésirable lié au traitement le plus souvent (≥ 2 %) à l'origine de l'abandon du traitement avec KEYTRUDA®.

Quatre-vingt-quatre (11 %) des 783 patients adultes atteints d'un CSTN de stade précoce à haut risque et traités avec KEYTRUDA® comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, puis comme traitement adjuvant, en monothérapie, après la chirurgie étaient âgés de 65 ans ou plus. Comparativement aux patients plus jeunes, la fréquence des manifestations indésirables graves a été plus élevée chez les sujets de 65 ans ou plus (42,3 % vs 53,6 %, respectivement). Les effets indésirables ayant mené à l'abandon de tout médicament à l'étude étaient plus fréquents chez les patients âgés d'au moins 65 ans.

Tableau 28 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) dans le groupe de patients traités avec KEYTRUDA® comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, puis comme traitement adjuvant, en monothérapie, après la chirurgie, pour l'ensemble des patients traités de l'étude KEYNOTE-522

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie*/KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 783				Placebo + chimiothérapie*/placebo n = 389			
	Tous les grades n (%)†	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique								
Anémie	429 (54,8)	137 (17,5)	4 (0,5)	0	215 (55,3)	56 (14,4)	2 (0,5)	0
Neutropénie fébrile	144 (18,4)	117 (14,9)	22 (2,8)	0	65 (16,7)	52 (13,4)	10 (2,6)	0
Leucopénie	87 (11,1)	25 (3,2)	8 (1,0)	0	49 (12,6)	8 (2,1)	8 (2,1)	0
Lymphopénie	29 (3,7)	5 (0,6)	2 (0,3)	0	17 (4,4)	4 (1,0)	0	0
Neutropénie	367 (46,9)	180 (23,0)	90 (11,5)	0	185 (47,6)	88 (22,6)	42 (10,8)	0
Pancytopénie	14 (1,8)	11 (1,4)	3 (0,4)	0	5 (1,3)	5 (1,3)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie*/KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 783				Placebo + chimiothérapie*/placebo n = 389			
	Tous les grades n (%)†	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Thrombopénie	104 (13,3)	16 (2,0)	5 (0,6)	0	65 (16,7)	7 (1,8)	4 (1,0)	0
Troubles cardiaques								
Palpitations	12 (1,5)	0	0	0	10 (2,6)	0	0	0
Tachycardie sinusale	14 (1,8)	0	0	0	5 (1,3)	0	0	0
Tachycardie	14 (1,8)	1 (0,1)	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Troubles auditifs et labyrinthiques								
Acouphène	8 (1,0)	0	0	0	5 (1,3)	0	0	0
Vertiges	12 (1,5)	0	0	0	8 (2,1)	0	0	0
Troubles endocriniens								
Insuffisance surrénalienne	18 (2,3)	7 (0,9)	1 (0,1)	0	0	0	0	0
Hyperthyroïdie	37 (4,7)	2 (0,3)	0	0	5 (1,3)	0	0	0
Hypophysite	10 (1,3)	8 (1,0)	0	0	0	0	0	0
Hypothyroïdie	105 (13,4)	4 (0,5)	0	0	19 (4,9)	0	0	0
Thyroïdite	8 (1,0)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Troubles oculaires								
Sécheresse oculaire	35 (4,5)	0	0	0	15 (3,9)	0	0	0
Larmolement accru	12 (1,5)	0	0	0	5 (1,3)	0	0	0
Vision brouillée	18 (2,3)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux								
Douleur abdominale	65 (8,3)	2 (0,3)	0	0	22 (5,7)	1 (0,3)	0	0
Douleur dans le haut de l'abdomen	39 (5,0)	0	0	0	22 (5,7)	2 (0,5)	0	0
Colite	8 (1,0)	4 (0,5)	1 (0,1)	0	1 (0,3)	0	0	0
Constipation	188 (24,0)	0	0	0	85 (21,9)	0	0	0
Diarrhée	238 (30,4)	20 (2,6)	0	0	98 (25,2)	5 (1,3)	0	0
Sécheresse de la bouche	49 (6,3)	0	0	0	20 (5,1)	0	0	0
Dyspepsie	71 (9,1)	1 (0,1)	0	0	39 (10,0)	0	0	0
Gastrite	15 (1,9)	2 (0,3)	0	0	5 (1,3)	0	0	0
Reflux gastro- œsophagien	41 (5,2)	0	0	0	24 (6,2)	0	0	0
Hémorroïdes	12 (1,5)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Ulcération de la bouche	12 (1,5)	0	0	0	11 (2,8)	0	0	0
Nausées	495 (63,2)	27 (3,4)	0	0	245 (63,0)	6 (1,5)	0	0
Odynophagie	8 (1,0)	0	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Douleur buccale	10 (1,3)	0	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Stomatite	132 (16,9)	11 (1,4)	0	0	55 (14,1)	1 (0,3)	0	0
Vomissements	200 (25,5)	18 (2,3)	1 (0,1)	0	86 (22,1)	6 (1,5)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration								
Asthénie	198 (25,3)	28 (3,6)	0	0	102 (26,2)	9 (2,3)	0	0
Douleur thoracique	8 (1,0)	0	0	0	5 (1,3)	0	0	0
Frissons	26 (3,3)	0	0	0	2 (0,5)	0	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie*/KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 783				Placebo + chimiothérapie*/placebo n = 389			
	Tous les grades n (%)†	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Enflure du visage	10 (1,3)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Fatigue	330 (42,1)	28 (3,6)	0	0	151 (38,8)	6 (1,5)	0	0
Syndrome pseudo-grippal	12 (1,5)	1 (0,1)	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Malaise	25 (3,2)	0	0	0	12 (3,1)	1 (0,3)	0	0
Sécheresse des muqueuses	9 (1,1)	0	0	0	8 (2,1)	0	0	0
Inflammation des muqueuses	103 (13,2)	8 (1,0)	0	0	45 (11,6)	3 (0,8)	0	0
Œdème	12 (1,5)	1 (0,1)	0	0	9 (2,3)	0	0	0
Œdème périphérique	35 (4,5)	2 (0,3)	0	0	21 (5,4)	0	0	0
Douleur	19 (2,4)	0	0	0	6 (1,5)	0	0	0
Pyrexie	138 (17,6)	8 (1,0)	0	0	41 (10,5)	0	0	0
Troubles du système immunitaire								
Hypersensibilité médicamenteuse	14 (1,8)	3 (0,4)	0	0	6 (1,5)	1 (0,3)	0	0
Hypersensibilité	32 (4,1)	3 (0,4)	0	0	8 (2,1)	0	0	0
Infections et infestations								
Conjonctivite	17 (2,2)	0	0	0	4 (1,0)	0	0	0
Cystite	8 (1,0)	0	0	0	4 (1,0)	0	0	0
Folliculite	20 (2,6)	0	0	0	7 (1,8)	1 (0,3)	0	0
Gingivite	8 (1,0)	0	0	0	5 (1,3)	0	0	0
Zona	9 (1,1)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Candidose buccale	14 (1,8)	0	0	0	4 (1,0)	0	0	0
Herpès buccal	10 (1,3)	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0
Paronychie	14 (1,8)	0	0	0	5 (1,3)	0	0	0
Infection des voies respiratoires supérieures	20 (2,6)	4 (0,5)	0	0	5 (1,3)	1 (0,3)	0	0
Infection urinaire	23 (2,9)	3 (0,4)	0	0	16 (4,1)	2 (0,5)	0	0
Lésions, intoxications et complications d'une intervention								
Réaction liée à la perfusion	73 (9,3)	8 (1,0)	0	0	25 (6,4)	2 (0,5)	0	0
Investigations								
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	204 (26,1)	42 (5,4)	1 (0,1)	0	98 (25,2)	9 (2,3)	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	157 (20,1)	18 (2,3)	2 (0,3)	0	63 (16,2)	1 (0,3)	0	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	29 (3,7)	2 (0,3)	0	0	20 (5,1)	2 (0,5)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie*/KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 783				Placebo + chimiothérapie*/placebo n = 389			
	Tous les grades n (%)†	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Augmentation du taux de bicarbonate dans le sang	8 (1,0)	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0
Augmentation de la bilirubinémie	19 (2,4)	0	0	0	6 (1,5)	0	0	0
Augmentation de la chlorémie	8 (1,0)	0	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Hausse de la créatininémie	21 (2,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	0	3 (0,8)	0	0	0
Augmentation du taux de lactate- déshydrogénase sanguine	22 (2,8)	0	0	0	14 (3,6)	1 (0,3)	0	0
Diminution du taux de magnésium dans le sang	8 (1,0)	1 (0,1)	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Diminution du taux de potassium dans le sang	8 (1,0)	1 (0,1)	0	0	1 (0,3)	0	0	0
Diminution du taux de sodium dans le sang	10 (1,3)	0	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Diminution du taux d'hormone thyroïdienne	8 (1,0)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Augmentation du taux d'hormone thyroïdienne	14 (1,8)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Diminution de la fraction d'éjection	9 (1,1)	0	0	0	7 (1,8)	1 (0,3)	0	0
Augmentation des gamma- glutamyltransférases	24 (3,1)	7 (0,9)	1 (0,1)	0	11 (2,8)	1 (0,3)	0	0
Diminution de l'hémoglobine	12 (1,5)	3 (0,4)	0	0	7 (1,8)	2 (0,5)	0	0
Diminution du nombre de lymphocytes	26 (3,3)	8 (1,0)	3 (0,4)	0	18 (4,6)	5 (1,3)	0	0
Diminution du nombre de neutrophiles	185 (23,6)	82 (10,5)	64 (8,2)	0	112 (28,8)	62 (15,9)	28 (7,2)	0
Diminution du nombre de plaquettes	74 (9,5)	16 (2,0)	5 (0,6)	0	34 (8,7)	3 (0,8)	1 (0,3)	0
Perte de poids	38 (4,9)	5 (0,6)	0	0	12 (3,1)	0	0	0
Prise de poids								

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie*/KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 783				Placebo + chimiothérapie*/placebo n = 389			
	Tous les grades n (%)†	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Diminution du nombre de leucocytes	108 (13,8)	39 (5,0)	21 (2,7)	0	52 (13,4)	12 (3,1)	8 (2,1)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Diminution de l'appétit	153 (19,5)	6 (0,8)	0	0	57 (14,7)	1 (0,3)	0	0
Déshydratation	28 (3,6)	2 (0,3)	0	0	7 (1,8)	1 (0,3)	0	0
Hyperglycémie	17 (2,2)	2 (0,3)	0	0	10 (2,6)	2 (0,5)	0	0
Hypoalbuminémie	21 (2,7)	1 (0,1)	0	0	6 (1,5)	0	0	0
Hypocalcémie	19 (2,4)	1 (0,1)	0	0	6 (1,5)	1 (0,3)	0	0
Hypokaliémie	37 (4,7)	4 (0,5)	1 (0,1)	0	12 (3,1)	1 (0,3)	0	0
Hypomagnésémie	26 (3,3)	1 (0,1)	0	0	9 (2,3)	0	0	0
Hyponatrémie	20 (2,6)	7 (0,9)	1 (0,1)	0	9 (2,3)	0	1 (0,3)	0
Hypophosphatémie	11 (1,4)	2 (0,3)	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Hypoprotéinémie	11 (1,4)	0	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Arthralgie	121 (15,5)	4 (0,5)	0	0	59 (15,2)	0	0	0
Dorsalgie	14 (1,8)	0	0	0	10 (2,6)	0	0	0
Douleur osseuse	29 (3,7)	1 (0,1)	0	0	8 (2,1)	0	0	0
Spasmes musculaires	18 (2,3)	0	0	0	6 (1,5)	0	0	0
Faiblesse musculaire	15 (1,9)	1 (0,1)	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Douleur musculosquelettique	20 (2,6)	1 (0,1)	0	0	12 (3,1)	0	0	0
Myalgie	112 (14,3)	3 (0,4)	0	0	49 (12,6)	0	0	0
Douleur aux extrémités	30 (3,8)	2 (0,3)	0	0	13 (3,3)	0	0	0
Troubles du système nerveux								
Trouble cognitif	10 (1,3)	1 (0,1)	0	0	6 (1,5)	0	0	0
Étourdissements	61 (7,8)	1 (0,1)	0	0	29 (7,5)	0	0	0
Dysesthésie	10 (1,3)	0	0	0	4 (1,0)	1 (0,3)	0	0
Dysgueusie	124 (15,8)	0	0	0	49 (12,6)	0	0	0
Céphalées	100 (12,8)	2 (0,3)	0	0	42 (10,8)	1 (0,3)	0	0
Hypoesthésie	28 (3,6)	1 (0,1)	0	0	11 (2,8)	1 (0,3)	0	0
Léthargie	8 (1,0)	0	0	0	4 (1,0)	0	0	0
Troubles de mémoire	10 (1,3)	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0
Névralgie	8 (1,0)	0	0	0	4 (1,0)	0	0	0
Neuropathie périphérique	154 (19,7)	15 (1,9)	0	0	84 (21,6)	4 (1,0)	0	0
Neurotoxicité	17 (2,2)	0	0	0	9 (2,3)	0	0	0
Paresthésie	45 (5,7)	0	0	0	28 (7,2)	0	0	0
Neuropathie sensorielle périphérique	148 (18,9)	11 (1,4)	0	0	72 (18,5)	5 (1,3)	0	0
Polyneuropathie	21 (2,7)	2 (0,3)	0	0	15 (3,9)	4 (1,0)	0	0
Altération du goût	24 (3,1)	0	0	0	16 (4,1)	0	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie*/KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 783				Placebo + chimiothérapie*/placebo n = 389			
	Tous les grades n (%)†	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles psychiatriques								
Anxiété	9 (1,1)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Insomnie	42 (5,4)	3 (0,4)	0	0	13 (3,3)	0	0	0
Troubles rénaux et urinaires								
Atteinte rénale aiguë	10 (1,3)	7 (0,9)	1 (0,1)	0	1 (0,3)	0	0	0
Dysurie	11 (1,4)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins								
Aménorrhée	10 (1,3)	1 (0,1)	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0
Cycles menstruels irréguliers	9 (1,1)	4 (0,5)	0	0	3 (0,8)	1 (0,3)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Toux	52 (6,6)	1 (0,1)	0	0	13 (3,3)	0	0	0
Dysphonie	14 (1,8)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Dyspnée	46 (5,9)	2 (0,3)	0	0	23 (5,9)	1 (0,3)	0	0
Dyspnée à l'effort	8 (1,0)	0	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Épistaxis	76 (9,7)	0	0	0	41 (10,5)	0	0	0
Sécheresse nasale	12 (1,5)	0	0	0	4 (1,0)	0	0	0
Douleur oropharyngée	17 (2,2)	0	0	0	10 (2,6)	0	0	0
Pneumonite	13 (1,7)	6 (0,8)	0	1 (0,1)	6 (1,5)	2 (0,5)	0	0
Embolie pulmonaire	10 (1,3)	8 (1,0)	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Rhinorrhée	10 (1,3)	0	0	0	2 (0,5)	0	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés								
Acné	8 (1,0)	0	0	0	4 (1,0)	0	0	0
Alopécie	471 (60,2)	0	0	0	220 (56,6)	0	0	0
Dermatite	8 (1,0)	1 (0,1)	0	0	4 (1,0)	0	0	0
Dermatite acnéiforme	45 (5,7)	2 (0,3)	0	0	10 (2,6)	0	0	0
Dermatite allergique	8 (1,0)	2 (0,3)	0	0	0	0	0	0
Sécheresse de la peau	47 (6,0)	1 (0,1)	0	0	20 (5,1)	0	0	0
Eczéma	11 (1,4)	0	0	0	8 (2,1)	0	0	0
Érythème	31 (4,0)	0	0	0	14 (3,6)	0	0	0
Hyperhidrose	8 (1,0)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Décoloration des ongles	48 (6,1)	0	0	0	31 (8,0)	0	0	0
Atteinte unguéale	22 (2,8)	1 (0,1)	0	0	15 (3,9)	0	0	0
Onycholyse	25 (3,2)	2 (0,3)	0	0	12 (3,1)	0	0	0
Onychomadèse	12 (1,5)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Érythrodysesthésie palmoplantaire	8 (1,0)	0	0	0	3 (0,8)	0	0	0
Prurit	116 (14,8)	2 (0,3)	0	0	38 (9,8)	0	0	0
Éruption cutanée	196 (25,0)	12 (1,5)	0	0	66 (17,0)	1 (0,3)	0	0
Éruption maculopapuleuse	50 (6,4)	12 (1,5)	0	0	23 (5,9)	0	0	0
Éruption cutanée prurigineuse	9 (1,1)	0	0	0	2 (0,5)	0	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie*/KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 783				Placebo + chimiothérapie*/placebo n = 389			
	Tous les grades n (%)†	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Hyperpigmentation cutanée	13 (1,7)	0	0	0	9 (2,3)	0	0	0
Toxicité cutanée	8 (1,0)	2 (0,3)	0	0	4 (1,0)	0	0	0
Urticaire	8 (1,0)	0	0	0	6 (1,5)	0	0	0
Troubles vasculaires								
Bouffées vasomotrices	21 (2,7)	0	0	0	7 (1,8)	0	0	0
Bouffées de chaleur	55 (7,0)	3 (0,4)	0	0	45 (11,6)	0	0	0
Hypotension	17 (2,2)	3 (0,4)	0	0	5 (1,3)	0	1 (0,3)	0
* Chimiothérapie : le carboplatine et le paclitaxel, suivis de l'épirubicine et du cyclophosphamide								
† Classé selon la version 4.0 du NCI CTCAE								

Cancer du col de l'utérus

Le [Tableau 29](#) résume les effets indésirables liés au traitement, survenus chez au moins 1 % des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique traitées avec KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie (paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et carboplatine), avec ou sans bévacicumab, dans l'étude KEYNOTE-826. Au total, 616 patientes, dont la tumeur exprimait ou non le PD-L1, ont reçu KEYTRUDA® à raison de 200 mg en association avec une chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab (n = 307), toutes les 3 semaines ou un placebo en association avec une chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab (n = 309), toutes les 3 semaines. La durée médiane de l'exposition à KEYTRUDA® était de 9,9 mois (intervalle de 1 jour à 26 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement (signalés chez au moins 20 % des patientes) chez les patientes traitées avec KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab, étaient les suivants : nausées, anémie, fatigue, vomissements, diarrhée, neutropénie, neuropathie périphérique, neuropathie sensorielle périphérique et alopecie. Les effets indésirables de grades 3 à 5 les plus fréquents étaient les suivants : anémie (30,3 %), diminution du nombre de neutrophiles (13,0 %), neutropénie (12,4 %), hypertension (9,4 %), infection urinaire (8,8 %), thrombopénie (7,5 %), neutropénie fébrile (7,2 %), diminution du nombre de plaquettes (6,8 %) et diminution du nombre de leucocytes (6,8 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (signalés chez au moins 20 % des patientes) chez les patientes traitées avec KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie et le bévacicumab (n = 196) étaient les suivants : neuropathie périphérique (62 %), alopecie (58 %), anémie (55 %), fatigue/asthénie (53 %), nausées (41 %), neutropénie (41 %), diarrhée (39 %), hypertension (35 %), thrombopénie (35 %), constipation (31 %), arthralgie (31 %), vomissements (30 %), infection urinaire (27 %), éruption cutanée (26 %), leucopénie (24 %), hypothyroïdie (22 %) et diminution de l'appétit (21 %). Les effets indésirables de grades 3 à 5 les plus fréquents étaient les suivants : anémie (26,5 %), diminution du nombre de neutrophiles (14,8 %), neutropénie (13,3 %), hypertension (13,3 %), infection urinaire (10,2 %), diminution du nombre de plaquettes (8,2 %), neutropénie fébrile (7,7 %), thrombopénie (6,1 %), diminution du nombre de leucocytes (6,1 %) et septicémie (5,1 %).

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 4,6 % des patientes recevant KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab, y compris trois cas d'hémorragie, deux cas de septicémie et un cas chacun d'infarctus aigu du myocarde, d'encéphalite auto-immune, d'arrêt cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, de fracture fémorale (accompagnée d'une embolie pulmonaire périopératoire), de perforation intestinale et d'infection pelvienne. Enfin, deux patientes ont trouvé la mort pour des raisons inconnues.

Des effets indésirables graves se sont manifestés chez 50 % des patientes recevant KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab. Les effets indésirables graves signalés chez au moins 3 % des patientes comprenaient les suivants : neutropénie fébrile (6,8 %), infection urinaire (5,2 %), anémie (4,6 %), atteinte rénale aiguë (3,3 %) et septicémie (3,3 %).

Le traitement avec KEYTRUDA® a été abandonné en raison d'effets indésirables chez 15 % des patientes. Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez au moins 2 patientes) ayant entraîné l'arrêt permanent du traitement avec KEYTRUDA® ont été les suivants : colite (1 %), entérocolite à médiation immunitaire (0,7 %), hépatite à médiation immunitaire (0,7 %), pyélonéphrite (0,7 %), augmentation du taux d'ALAT (0,7 %), augmentation du taux d'ASAT (0,7 %), éruption maculopapuleuse (0,7 %) et choc hémorragique (0,7 %). Le temps médian écoulé avant l'abandon du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables liés au traitement était de 4,6 mois chez les patientes traitées avec KEYTRUDA®.

Tableau 29 – Effets indésirables liés au traitement (fréquence ≥ 1 %) dans le groupe de patientes traitées avec KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, chez toutes les patientes traitées de l'étude KEYNOTE-826

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie* avec ou sans bévacicumab n = 307				Placebo + chimiothérapie* avec ou sans bévacicumab n = 309			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique								
Anémie	149 (48,5)	74 (24,1)	2 (0,7)	0	132 (42,7)	63 (20,4)	2 (0,6)	0
Éosinophilie	10 (3,3)	0	0	0	0	0	0	0
Neutropénie fébrile	21 (6,8)	20 (6,5)	1 (0,3)	0	13 (4,2)	10 (3,2)	3 (1,0)	0
Leucopénie	38 (12,4)	11 (3,6)	3 (1,0)	0	31 (10,0)	6 (1,9)	1 (0,3)	0
Lymphopénie	9 (2,9)	2 (0,7)	0	0	6 (1,9)	5 (1,6)	0	0
Neutropénie	68 (22,1)	18 (5,9)	19 (6,2)	0	57 (18,4)	18 (5,8)	11 (3,6)	0
Thrombopénie	55 (17,9)	13 (4,2)	8 (2,6)	0	58 (18,8)	11 (3,6)	1 (0,3)	0
Troubles cardiaques								
Palpitations	2 (0,7)	0	0	0	5 (1,6)	0	0	0
Troubles auditifs et labyrinthiques								
Acouphène	5 (1,6)	0	0	0	4 (1,3)	0	0	0
Troubles endocriniens								
Insuffisance surrénalienne	4 (1,3)	3 (1,0)	0	0	0	0	0	0
Hyperthyroïdie	19 (6,2)	0	0	0	7 (2,3)	1 (0,3)	0	0
Hypothyroïdie	52 (16,9)	3 (1,0)	0	0	25 (8,1)	1 (0,3)	0	0
Thyroïdite	9 (2,9)	2 (0,7)	0	0	1 (0,3)	0	0	0
Troubles oculaires								
Vision brouillée	2 (0,7)	0	0	0	5 (1,6)	0	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie* avec ou sans bévacicumab n = 307				Placebo + chimiothérapie* avec ou sans bévacicumab n = 309			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles gastro-intestinaux								
Douleur abdominale	15 (4,9)	0	0	0	19 (6,1)	1 (0,3)	0	0
Douleur dans le haut de l'abdomen	8 (2,6)	0	0	0	7 (2,3)	0	0	0
Colite	10 (3,3)	3 (1,0)	0	0	2 (0,6)	2 (0,6)	0	0
Constipation	49 (16,0)	1 (0,3)	0	0	49 (15,9)	1 (0,3)	0	0
Diarrhée	76 (24,8)	5 (1,6)	0	0	58 (18,8)	5 (1,6)	0	0
Sécheresse de la bouche	2 (0,7)	0	0	0	7 (2,3)	0	0	0
Dyspepsie	4 (1,3)	0	0	0	9 (2,9)	0	0	0
Reflux gastro-œsophagien	3 (1,0)	0	0	0	8 (2,6)	0	0	0
Saignement des gencives	9 (2,9)	0	0	0	3 (1,0)	0	0	0
Nausées	104 (33,9)	3 (1,0)	0	0	120 (38,8)	4 (1,3)	0	0
Hémorragie rectale	7 (2,3)	2 (0,7)	0	0	4 (1,3)	1 (0,3)	0	0
Stomatite	20 (6,5)	1 (0,3)	0	0	15 (4,9)	0	0	0
Vomissements	63 (20,5)	5 (1,6)	0	0	66 (21,4)	3 (1,0)	0	0
Troubles généraux et au site d'administration								
Asthénie	51 (16,6)	5 (1,6)	0	0	56 (18,1)	4 (1,3)	0	0
Douleur thoracique	4 (1,3)	0	0	0	2 (0,6)	0	0	0
Frissons	4 (1,3)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	70 (22,8)	8 (2,6)	0	0	77 (24,9)	13 (4,2)	0	0
Syndrome pseudo-grippal	5 (1,6)	0	0	0	3 (1,0)	0	0	0
Malaise	7 (2,3)	0	0	0	4 (1,3)	0	0	0
Inflammation des muqueuses	20 (6,5)	2 (0,7)	0	0	9 (2,9)	1 (0,3)	0	0
Œdème périphérique	4 (1,3)	0	0	0	4 (1,3)	0	0	0
Douleur	4 (1,3)	0	0	0	3 (1,0)	1 (0,3)	0	0
Pyrexie	16 (5,2)	0	0	0	9 (2,9)	0	0	0
Troubles du système immunitaire								
Hypersensibilité médicamenteuse	9 (2,9)	0	0	0	11 (3,6)	3 (1,0)	0	0
Hypersensibilité	11 (3,6)	4 (1,3)	0	0	12 (3,9)	2 (0,6)	0	0
Infections et infestations								
Cystite	1 (0,3)	0	0	0	4 (1,3)	0	0	0
Pneumonie	0	0	0	0	4 (1,3)	2 (0,6)	0	0
Infection urinaire	16 (5,2)	5 (1,6)	0	0	12 (3,9)	6 (1,9)	0	0
Lésions, intoxications et complications d'une intervention								
Réaction liée à la perfusion	16 (5,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	13 (4,2)	2 (0,6)	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie* avec ou sans bévacicumab n = 307				Placebo + chimiothérapie* avec ou sans bévacicumab n = 309			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Investigations								
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	31 (10,1)	9 (2,9)	1 (0,3)	0	23 (7,4)	5 (1,6)	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	22 (7,2)	6 (2,0)	2 (0,7)	0	16 (5,2)	1 (0,3)	0	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	14 (4,6)	1 (0,3)	0	0	9 (2,9)	2 (0,6)	0	0
Augmentation de la bilirubinémie	3 (1,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	4 (1,3)	0	0	0
Augmentation de la créatinémie	16 (5,2)	0	0	0	13 (4,2)	0	0	0
Augmentation de l'hormone thyroïdienne dans le sang	8 (2,6)	0	0	0	3 (1,0)	0	0	0
Augmentation des gamma-glutamyltransférases	8 (2,6)	2 (0,7)	1 (0,3)	0	10 (3,2)	7 (2,3)	0	0
Diminution de l'hémoglobine	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	5 (1,6)	4 (1,3)	1 (0,3)	0
Diminution du nombre de lymphocytes	4 (1,3)	2 (0,7)	0	0	5 (1,6)	2 (0,6)	0	0
Diminution du nombre de neutrophiles	56 (18,2)	23 (7,5)	17 (5,5)	0	47 (15,2)	17 (5,5)	9 (2,9)	0
Diminution du nombre de plaquettes	49 (16,0)	17 (5,5)	4 (1,3)	0	40 (12,9)	11 (3,6)	3 (1,0)	0
Augmentation du nombre de réticulocytes	4 (1,3)	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0
Perte de poids	17 (5,5)	6 (2,0)	0	0	15 (4,9)	2 (0,6)	0	0
Diminution du nombre de leucocytes	37 (12,1)	17 (5,5)	4 (1,3)	0	21 (6,8)	11 (3,6)	1 (0,3)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Diminution de l'appétit	45 (14,7)	4 (1,3)	0	0	33 (10,7)	1 (0,3)	0	0
Déshydratation	3 (1,0)	1 (0,3)	0	0	5 (1,6)	1 (0,3)	0	0
Hyperglycémie	5 (1,6)	0	0	0	2 (0,6)	0	0	0
Hypoalbuminémie	5 (1,6)	0	0	0	0	0	0	0
Hypokaliémie	13 (4,2)	2 (0,7)	1 (0,3)	0	7 (2,3)	3 (1,0)	0	0
Hypomagnésémie	15 (4,9)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	9 (2,9)	0	0	0
Hyponatrémie	7 (2,3)	3 (1,0)	0	0	5 (1,6)	0	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie* avec ou sans bévacicumab n = 307				Placebo + chimiothérapie* avec ou sans bévacicumab n = 309			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Arthralgie	53 (17,3)	1 (0,3)	0	0	57 (18,4)	3 (1,0)	0	0
Dorsalgie	7 (2,3)	1 (0,3)	0	0	6 (1,9)	1 (0,3)	0	0
Douleur osseuse	11 (3,6)	0	0	0	10 (3,2)	2 (0,6)	0	0
Spasmes musculaires	2 (0,7)	0	0	0	4 (1,3)	0	0	0
Faiblesse musculaire	5 (1,6)	1 (0,3)	0	0	3 (1,0)	1 (0,3)	0	0
Douleur musculosquelettique	2 (0,7)	0	0	0	6 (1,9)	0	0	0
Myalgie	53 (17,3)	2 (0,7)	0	0	53 (17,2)	3 (1,0)	0	0
Douleur aux extrémités	17 (5,5)	1 (0,3)	0	0	11 (3,6)	0	0	0
Troubles du système nerveux								
Étourdissements	8 (2,6)	0	0	0	5 (1,6)	0	0	0
Dysgueusie	12 (3,9)	0	0	0	19 (6,1)	0	0	0
Céphalées	15 (4,9)	1 (0,3)	0	0	19 (6,1)	0	0	0
Hypoesthésie	8 (2,6)	1 (0,3)	0	0	2 (0,6)	0	0	0
Névralgie	4 (1,3)	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0
Neuropathie périphérique	75 (24,4)	8 (2,6)	0	0	76 (24,6)	9 (2,9)	0	0
Paresthésies	26 (8,5)	0	0	0	24 (7,8)	2 (0,6)	0	0
Neuropathie motrice périphérique	12 (3,9)	2 (0,7)	0	0	5 (1,6)	0	0	0
Neuropathie sensorielle périphérique	69 (22,5)	3 (1,0)	0	0	78 (25,2)	5 (1,6)	1 (0,3)	0
Polyneuropathie	2 (0,7)	0	0	0	4 (1,3)	0	0	0
Syncope	4 (1,3)	2 (0,7)	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0
Altération du goût	5 (1,6)	0	0	0	0	0	0	0
Troubles rénaux et urinaires								
Atteinte rénale aiguë	10 (3,3)	5 (1,6)	0	0	2 (0,6)	0	0	0
Hématurie	4 (1,3)	1 (0,3)	0	0	5 (1,6)	2 (0,6)	0	0
Protéinurie	38 (12,4)	6 (2,0)	0	0	22 (7,1)	2 (0,6)	1 (0,3)	0
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins								
Fistule des voies génitales chez la femme	8 (2,6)	6 (2,0)	0	0	7 (2,3)	6 (1,9)	0	1 (0,3)
Douleur pelvienne	0	0	0	0	5 (1,6)	0	0	0
Hémorragie vaginale	4 (1,3)	0	2 (0,7)	0	10 (3,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux								
Toux	8 (2,6)	0	0	0	5 (1,6)	0	0	0
Dysphonie	13 (4,2)	0	0	0	4 (1,3)	0	0	0
Dyspnée	11 (3,6)	0	0	0	9 (2,9)	0	0	0
Dyspnée à l'effort	2 (0,7)	0	0	0	4 (1,3)	0	0	0
Épistaxis	26 (8,5)	1 (0,3)	0	0	36 (11,7)	1 (0,3)	0	0
Rhinorrhée	1 (0,3)	0	0	0	6 (1,9)	0	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés								
Alopécie	171 (55,7)	0	0	0	172 (55,7)	0	0	0

Effet indésirable	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie* avec ou sans bévacicumab n = 307				Placebo + chimiothérapie* avec ou sans bévacicumab n = 309			
	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Sécheresse de la peau	11 (3,6)	0	0	0	4 (1,3)	0	0	0
Érythème	4 (1,3)	0	0	0	5 (1,6)	0	0	0
Érythrodysesthésie palmoplantaire	4 (1,3)	0	0	0	1 (0,3)	0	0	0
Prurit	29 (9,4)	2 (0,7)	0	0	17 (5,5)	0	0	0
Éruption cutanée	33 (10,7)	3 (1,0)	0	0	27 (8,7)	1 (0,3)	0	0
Éruption maculopapuleuse	17 (5,5)	6 (2,0)	0	0	8 (2,6)	0	0	0
Troubles vasculaires								
Thrombose veineuse profonde	4 (1,3)	1 (0,3)	0	0	0	0	0	0
Bouffées de chaleur	9 (2,9)	0	0	0	6 (1,9)	0	0	0
Hypertension	54 (17,6)	20 (6,5)	0	0	55 (17,8)	23 (7,4)	0	0
Phlébite	2 (0,7)	0	0	0	4 (1,3)	1 (0,3)	0	0

* Chimiothérapie (paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et carboplatine)

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Au cours d'une étude de phase I/II (KEYNOTE-051), 161 patients pédiatriques (62 enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans et 99 adolescents âgés de 12 à 17 ans) atteints d'un mélanome à un stade avancé, d'un lymphome ou de tumeurs solides exprimant le PD-L1 et présentant une tumeur à un stade avancé, une rechute ou dont la maladie est réfractaire ont reçu KEYTRUDA® à raison de 2 mg/kg toutes les 3 semaines. Le nombre médian de doses de KEYTRUDA® administrées s'élevait à 4 (intervalle de 1 à 35 doses), 138 patients (86 %) recevant au moins 2 doses. Les concentrations de pembrolizumab chez les enfants étaient comparables à celles observées chez les adultes recevant la même dose (2 mg/kg toutes les 3 semaines).

Les effets indésirables les plus courants (signalés chez 10 % ou plus des enfants) étaient les suivants : pyrexie, vomissements, céphalées, douleur abdominale, anémie, toux, constipation, fatigue, nausées, diarrhée, diminution de l'appétit, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, arthralgie, diminution du nombre de lymphocytes, asthénie, dorsalgie, douleur aux extrémités, prurit, diminution du nombre de leucocytes et dyspnée. Les effets indésirables qui sont survenus plus souvent chez les enfants (augmentation > 10 %) que chez les adultes, selon un ensemble de données de référence portant sur 2 799 adultes, étaient la pyrexie (33 %), les vomissements (30 %), les céphalées (25 %), les douleurs abdominales (22 %), la diminution du nombre de lymphocytes (12 %) et la diminution du nombre de leucocytes (11 %).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Mélanome

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez moins de 1 % des patients atteints de mélanome et traités avec KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines (n = 555) au cours de l'étude KEYNOTE-006, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne, hypophysite, hypopituitarisme.

Troubles oculaires : uvéite.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète de type 1.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite.

Troubles du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonite.

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez moins de 1 % des patients atteints de mélanome et traités avec KEYTRUDA® à raison de 2 mg/kg ou de 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 357) au cours de l'étude KEYNOTE-002, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie hémolytique.

Troubles endocriniens : hypophysite, hypopituitarisme.

Troubles oculaires : uvéite.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite.

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité était similaire pour toutes les doses et entre les patients ayant déjà été traités avec l'ipilimumab et ceux n'ayant jamais été traités avec l'ipilimumab.

Traitement adjuvant du mélanome

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez moins de 1 % des patients atteints de mélanome de stade IIB ou IIC entièrement résecté et traités avec KEYTRUDA® (n = 483) au cours de l'étude KEYNOTE-716, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles oculaires : uvéite

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite

Troubles du système immunitaire : sarcoïdose

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : réaction liée à la perfusion

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète de type 1

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite

Troubles du système nerveux : syndrome myasthénique, myélite

Troubles rénaux et urinaires : néphrite

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez moins de 1 % des patients à la suite d'une résection complète d'un mélanome de stade IIIA (métastases > 1 mm), IIIB et IIIC et traités avec KEYTRUDA® (n = 509) au cours de l'étude KEYNOTE-054, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles cardiaques : myocardite.

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne.

Troubles oculaires : uvéite.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite.

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : réaction liée à la perfusion.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidocétose diabétique.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite.

CPNPC

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CPNPC et traités avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 154) au cours de l'étude KEYNOTE-024, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles endocriniens : hypophysite.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidocétose diabétique.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite.

Les effets indésirables liés au traitement et signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CPNPC et traités avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 636) au cours de l'étude KEYNOTE-042, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles cardiaques : myocardite.

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne, hypophysite, hypopituitarisme, thyroïdite.

Troubles gastro-intestinaux : colite, pancréatite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite.

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : réaction liée à la perfusion, y compris l'hypersensibilité.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite.

Les effets indésirables liés au traitement et attribuables à KEYTRUDA® rapportés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde et traités avec KEYTRUDA® en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine (n = 405) au cours de l'étude KEYNOTE-189, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne, hypophysite, hypopituitarisme, thyroïdite.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite.

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : réaction liée à la perfusion.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète de type 1.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite.

Les effets indésirables liés au traitement et attribuables à KEYTRUDA® rapportés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CPNPC épidermoïde et traités avec KEYTRUDA® en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel (n = 278) au cours de l'étude KEYNOTE-407, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles endocriniens : hypophysite, hypopituitarisme.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite.

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CPNPC et traités avec le pembrolizumab à raison de 2 mg/kg ou de 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 682) au cours de l'étude KEYNOTE-010, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles endocriniens : hypopituitarisme, insuffisance surrénalienne.

Troubles gastro-intestinaux : colite, pancréatite.

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : réaction liée à la perfusion.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidocétose diabétique, diabète de type 1.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : pemphigoïde.

Lymphome de Hodgkin

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez moins de 1 % des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin et traités avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 148) au cours de l'étude KEYNOTE-204, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne.

Troubles oculaires : uvéite.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse.

Troubles du système nerveux : encéphalite auto-immune.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite, atteinte rénale.

Carcinome urothélial

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez moins de 1 % des patients atteints d'un carcinome urothélial et traités avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 266) au cours de l'étude KEYNOTE-045, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : réaction liée à la perfusion.

Troubles musculosquelettiques et troubles du tissu conjonctif : arthrite.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite, atteinte rénale aiguë.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : thrombopénie, éosinophilie.

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne, thyroïdite.

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez moins de 1 % des patients atteints d'un carcinome urothélial et traités avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 370) au cours de l'étude KEYNOTE-052, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne, hypophysite, thyroïdite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète de type 1, acidocétose diabétique.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite.

Les effets indésirables liés au traitement signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CVNIM à haut risque et traités avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 148) au cours de l'étude KEYNOTE-057, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous :

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne, hypophysite.

Troubles oculaires : uvéite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite.

Infections et infestations : choc septique.

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : réaction liée à la perfusion.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré (type 1).

Troubles rénaux et urinaires : néphrite.

Cancer colorectal

Les effets indésirables liés au traitement signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un cancer colorectal associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) et traités avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 153) au cours de l'étude KEYNOTE-177, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous :

Troubles endocriniens : thyroïdite, thyroïdite auto-immune.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite.

Cancer associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS)

Les effets indésirables liés au traitement signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un cancer associé à une forte IMS et traités avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 155) au cours des études KEYNOTE-158 et KEYNOTE-164, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous :

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : réaction liée à la perfusion.

Troubles du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré.

Carcinome de l'endomètre (non associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM)

Les effets indésirables graves signalés chez moins de 3 % des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre, traitées avec KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib (n = 94) au cours de l'étude KEYNOTE-146, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles cardiaques : angor, insuffisance cardiaque.

Troubles endocriniens : hypothyroïdie.

Troubles oculaires : occlusion de la veine rétinienne.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite, obstruction de l'intestin grêle, diarrhée, perforation gastro-intestinale, pneumopéritoine, vomissements.

Troubles généraux et au site d'administration : diminution de l'appétit.

Troubles hépatobiliaires : hépatite auto-immune, augmentation de la bilirubine sanguine, cholécystite aiguë.

Infections et infestations : infection urinaire, appendicite, septicémie due à *Escherichia*, grippe, abcès pelvien, pneumonie, infection des voies respiratoires.

Investigations : augmentation du taux d'amylase, augmentation du taux de lipase.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : retard de croissance, déshydratation, hyperkaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hyponatrémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire, douleur au flanc.

Troubles du système nerveux : encéphalopathie, convulsion, syncope, accident ischémique transitoire, ischémie cérébrale, dysarthrie, céphalées, trouble du système nerveux, neuropathie sensorielle périphérique, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.

Troubles rénaux et urinaires : hydronéphrose, atteinte rénale aiguë, néphrite auto-immune.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : fistule des voies génitales chez la femme.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : douleur pleurétique, pneumothorax, embolie pulmonaire.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption maculopapuleuse, ulcère cutané, enflure du visage.

Troubles vasculaires : hypotension.

Adénocarcinome rénal

Les effets indésirables liés au traitement attribuables à KEYTRUDA® et signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un AR et traités avec KEYTRUDA® en association avec l'axitinib (n = 429) au cours de l'étude KEYNOTE-426, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : lymphopénie.

Troubles oculaires : uvéite.

Troubles cardiaques : myocardite.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidocétose diabétique, diabète de type 1.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite.

Troubles du système nerveux : syndrome myasthénique.

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : réactions liées à la perfusion.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite.

Les effets indésirables graves signalés chez moins de 2 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal et traités avec KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib (n = 352) au cours de l'étude KEYNOTE-581, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : syndrome éosinophilie myalgie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique thrombotique.

Troubles cardiaques : syndrome coronarien aigu, arrêt cardio-respiratoire, myocardite, arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, épanchement péricardique, cardiomyopathie de stress, tachycardie.

Troubles endocriniens : hypothyroïdie, hypophysite, hypopituitarisme, syndrome de sevrage aux corticostéroïdes.

Troubles oculaires : cataracte, occlusion vasculaire rétinienne, syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite, douleur abdominale, nausées, constipation, colite, hématomé, douleur dans le haut de l'abdomen, perforation d'un ulcère duodéal, entérocolite, gastrite éosinophile, intoxication alimentaire, hémorragie gastrique, gastrite, entérocolite à médiation immunitaire, pancréatite à médiation immunitaire, hernie inguinale, obstruction intestinale, hémorragie digestive basse, odynophagie, pancréatite aiguë, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie de l'intestin grêle, hémorragie digestive haute.

Troubles généraux et au site d'administration : pyrexie, asthénie, douleur thoracique non cardiaque, douleur, décès, détérioration générale de l'état de santé physique, syndrome de défaillance multiviscérale, œdème.

Troubles hépatobiliaires : hépatite à médiation immunitaire, cholécystite, cholécystite aiguë, hépatite auto-immune, cholangite, cholélithiase, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, anomalie de la fonction hépatique.

Infections et infestations : infection urinaire, septicémie, appendicite, gastro-entérite, abcès périamygdalien, infection des voies respiratoires, septicémie urinaire, sinusite aiguë, abcès anal, bronchite, cellulite, infection à *Clostridium difficile*, abcès au colon, encéphalite, encéphalite virale, entérite infectieuse, entérocolite infectieuse, grippe, septicémie à *Klebsiella*, infection localisée, ostéomyélite, péritonite, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, abcès prostatique, pyélonéphrite, arthrite septique à staphylocoque, sinusite, infection cutanée, bactériémie à staphylocoque.

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : surdosage accidentel, hernie incisionnelle, réaction liée à la perfusion, lésion attribuable aux radiations, rectite attribuable aux radiations, fracture d'une côte, hématome sous-dural, fracture d'un membre supérieur, déhiscence de plaie.

Investigations : augmentation du taux de lipase, augmentation du taux d'amylase, perte de poids, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, hausse de

la bilirubinémie, hausse de la créatininémie, augmentation de l'hémoglobine, baisse de la numération des neutrophiles, baisse de la numération plaquettaire, élévation des transaminases, hausse de la troponine, baisse de la numération leucocytaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, hyponatrémie, déshydratation, acidocétose diabétique, déséquilibre électrolytique, hyperglycémie, syndrome hyperglycémique hyperosmolaire non cétosique, hyperkaliémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypophosphatémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : fracture pathologique, arthralgie, dorsalgie, douleur au flanc, myalgie, myosite, ostéoarthrite.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes) : douleur cancéreuse, hémorragie tumorale, tumeur maligne de l'oreille externe, métastases au système nerveux central, métastases à la paroi thoracique, métastases aux poumons, métastases à la colonne vertébrale.

Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral, étourdissements, encéphalopathie, céphalée, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, syncope, accident ischémique transitoire, ataxie, sténose de l'artère carotide, ischémie cérébrale, démence, niveau de conscience diminué, dysgueusie, syndrome myasthénique, encéphalite non infectieuse, neuropathie sensorielle périphérique, compression de la moelle épinière, hémorragie méningée.

Problèmes liés au produit : problème de dépôt du dispositif.

Troubles psychiatriques : altérations de l'état mental, état confusionnel aigu.

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale, néphrite, rétention urinaire, hémorragie des voies urinaires, protéinurie, hémorragie rénale, obstruction des voies urinaires.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire, épanchement pleural, obstruction bronchique, hémoptysie, hémothorax, hypoxie, trouble pulmonaire, pneumonie d'aspiration, pneumothorax, masse pulmonaire, insuffisance respiratoire.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée, érythème polymorphe, pyoderma gangrenosum, éruption maculopapuleuse, ulcère cutané, nécrolyse épidermique toxique.

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde, dissection de l'aorte, sténose aortique, crise hypertensive, ischémie périphérique.

Traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal

Les effets indésirables liés au traitement signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un AR et traités avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 488) au cours de l'étude KEYNOTE-564, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles cardiaques : myocardite.

Troubles endocriniens : hypophysite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite, hépatite à médiation immunitaire.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, sarcoïdose.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite, myasthénie grave, syndrome myasthénique.

Troubles du système nerveux : encéphalite.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome de Stevens-Johnson.

Troubles vasculaires : vasculite.

CETC

Les effets indésirables liés au traitement signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CETC et traités avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 300) au cours de l'étude KEYNOTE-048, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme.

Troubles oculaires : uvéite.

Troubles gastro-intestinaux : entérocolite, colite, pancréatite, pancréatite aiguë.

Troubles hépatobiliaires : hépatite auto-immune.

Infections et infestations : encéphalite.

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : réaction liée à la perfusion.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite tubulo-interstitielle.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : maladie pulmonaire interstitielle, pneumonie organisée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée, dermatite exfoliative, érythème multiforme, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculopapuleuse.

Les effets indésirables liés au traitement attribuables à KEYTRUDA® et signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CETC et traités avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie (n = 276) au cours de l'étude KEYNOTE-048, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles cardiaques : myocardite auto-immune.

Troubles endocriniens : hypophysite, thyroïdite.

Troubles gastro-intestinaux : colite microscopique.

Troubles hépatobiliaires : hépatite auto-immune.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité.

Lésions, intoxications et complications d'une intervention : réaction liée à la perfusion.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée, éruption cutanée généralisée.

Cancer de l'œsophage

Les effets indésirables liés au traitement attribuables à KEYTRUDA® et signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un carcinome de l'œsophage et traités avec KEYTRUDA® en association avec le cisplatine et le FU (n = 370), par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles endocriniens : maladie de Basedow, hypophysite, hypopituitarisme, thyroïdite.

Troubles gastro-intestinaux : colite auto-immune, entérocolite, pancréatite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite, hépatite auto-immune.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète de type 1.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myopathie.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite tubulo-interstitielle.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : maladie pulmonaire interstitielle.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit.

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

Les effets indésirables liés au traitement attribuables à KEYTRUDA® et signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CSTN et traités avec KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie (n = 596), par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles cardiaques : myocardite.

Troubles endocriniens : hypophysite, thyroïdite aiguë.

Troubles oculaires : uvéite.

Troubles gastro-intestinaux : entérocolite, pancréatite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite auto-immune, hépatite, hépatite à médiation immunitaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète de type 1.
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite.
Troubles du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré.
Troubles rénaux et urinaires : néphrite.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonie organisée.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : dermatomyosite.
Troubles vasculaires : vasculite.

Cancer du sein triple négatif de stade précoce

Les effets indésirables liés au traitement attribuables à KEYTRUDA® et signalés chez moins de 1 % des patients atteints d'un CSTN de stade précoce et traités avec KEYTRUDA® comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, puis comme traitement adjuvant, en monothérapie, après la chirurgie (n = 783) au cours de l'étude KEYNOTE-522, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie hémolytique.
Troubles cardiaques : myocardite.
Troubles endocriniens : thyroïdite auto-immune, hypopituitarisme.
Troubles oculaires : iridocyclite, uvéite.
Troubles gastro-intestinaux : colite auto-immune, entérocolite, pancréatite, pancréatite aiguë.
Troubles hépatobiliaires : hépatite auto-immune, hépatite, hépatite à médiation immunitaire.
Troubles du système immunitaire : syndrome de relargage de cytokines, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité, sarcoïdose, maladie sérique.
Lésions, intoxications et complications d'une intervention : réaction liée à la perfusion.
Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidocétose diabétique, diabète sucré (type 1).
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, myosite.
Troubles du système nerveux : encéphalite auto-immune, myasthénie grave.
Troubles rénaux et urinaires : néphrite auto-immune, néphrite, néphrite tubulo-interstitielle.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : dermatite bulleuse, dermatite exfoliative généralisée, érythème polymorphe, pemphigoïde, prurit, syndrome de Stevens-Johnson, éruption cutanée toxique.
Troubles vasculaires : vascularite.

Cancer du col de l'utérus

Les effets indésirables liés au traitement attribuables à KEYTRUDA® et signalés chez moins de 1 % des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique et traitées avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, avec ou sans bévacizumab (n = 307), au cours de l'étude KEYNOTE-826, par classe de systèmes d'organes, sont présentés ci-dessous.

Troubles cardiaques : myocardite.
Troubles endocriniens : hypophysite, hypothyroïdie à médiation immunitaire, thyroïdite auto-immune.
Troubles gastro-intestinaux : pancréatite, pancréatite aiguë.
Troubles hépatobiliaires : hépatite, hépatite auto-immune, cholangite à médiation immunitaire.
Lésions, intoxications et complications d'une intervention : réaction anaphylactique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidocétose diabétique.
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite, myosite auto-immune.
Troubles du système nerveux : encéphalite auto-immune.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit, éruption érythémateuse.
Troubles vasculaires : vasculite.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Mélanome

Le [Tableau 30](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un mélanome à un stade avancé au cours de l'étude KEYNOTE-006.

Tableau 30 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique traités avec KEYTRUDA® et à une fréquence plus élevée que dans le groupe traité avec l'ipilimumab (différence entre les groupes $\geq 5\%$ [tous les grades] ou $\geq 2\%$ [grades 3 et 4]) [étude KEYNOTE-006]

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines n = 555		Ipilimumab n = 256	
	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
Hématologie				
Lymphopénie	33	6	25	6
Leucopénie	12	0	5	0
Thrombopénie	11	1	6	1
Chimie du sang				
Hypertriglycémie	42	3	33	1
Hypercholestérolémie	22	1	17	0

Le [Tableau 31](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un mélanome à un stade avancé au cours de l'étude KEYNOTE-002.

Tableau 31 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique traités avec KEYTRUDA® et à une fréquence plus élevée que dans le groupe recevant une chimiothérapie (différence entre les groupes $\geq 5\%$ [tous les grades] ou $\geq 2\%$ [grades 3 et 4]) [KEYNOTE-002]

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 2 ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 357		Chimiothérapie n = 171	
	Tous les grades %	Grades 3 et 4 %	Tous les grades %	Grades 3 et 4 %
Chimie du sang				
Hyperglycémie	48	6	42	6
Hypoalbuminémie	35	2	30	1
Hyponatrémie	36	7	24	4
Augmentation de la phosphatase alcaline	26	3	17	2
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	23	2	16	1
Hypercholestérolémie	20	1	11	0
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	20	2	15	1
Diminution du bicarbonate	18	0	10	0
Hyperkaliémie	15	1	8	1
Hausse de la créatininémie	14	1	9	1

Traitement adjuvant du mélanome

Le [Tableau 32](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients présentant un mélanome de stade IIB ou IIC qui ont subi une résection complète au cours de l'étude KEYNOTE-716.

Tableau 32 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients traités avec KEYTRUDA® et à une fréquence plus élevée que dans le groupe témoin (différence entre les groupes ≥ 5 % [tous les grades] ou ≥ 2 % [grades 3 et 4] chez tous les patients traités) [KEYNOTE-716]

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 483		Placebo n = 486	
	Tous les grades %	Grades 3 et 4 %	Tous les grades %	Grades 3 et 4 %
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	29	3	15	0,4
Hypercholestérolémie	28	3	17	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	24	2	12	1
Diminution de l'hémoglobine	22	0,2	14	0
Hausse de la créatininémie	16	1	10	0,2
Diminution de l'albumine	11	1	5	0,4

Le [Tableau 33](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients présentant un mélanome de stade IIIA (métastases > 1 mm), IIIB ou IIIC qui ont subi une résection complète au cours de l'étude KEYNOTE-054.

Tableau 33 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients traités avec KEYTRUDA® et à une fréquence plus élevée que dans le groupe témoin (différence entre les groupes ≥ 5 % [tous les grades] ou ≥ 2 % [grades 3 et 4] chez tous les patients traités) [KEYNOTE-054]

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 509		Placebo n = 502	
	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	27	2	16	0,2
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	24	2	15	0,4
Diminution du nombre de lymphocytes	23	1	16	1
Hausse de la créatininémie	15	0,6	10	0
Hypocalcémie	13	0	8	0,2
Hypoalbuminémie	13	0	4	0,2
Augmentation de la phosphatase alcaline	13	0,2	5	0,2

CPNPC

Le [Tableau 34](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un CPNPC au cours de l'étude KEYNOTE-024.

Tableau 34 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un CPNPC traités avec KEYTRUDA® et à une fréquence plus élevée que dans le groupe recevant une chimiothérapie (différence entre les groupes ≥ 5 % [tous les grades] ou ≥ 2 % [grades 3 et 4]) chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-024

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 154		Chimiothérapie n = 150	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Chimie du sang				
Augmentation de la glycémie	80 (51,9)	12 (7,8)	69 (46,0)	9 (6,0)
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	47 (30,5)	7 (4,5)	46 (30,7)	0
Diminution du calcium	39 (25,3)	0	30 (20,0)	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	38 (24,7)	6 (3,9)	49 (32,7)	0
Augmentation de la phosphatase alcaline	34 (22,1)	4 (2,6)	36 (24,0)	0

Le [Tableau 35](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un CPNPC au cours de l'étude KEYNOTE-042.

Tableau 35 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un CPNPC traités avec KEYTRUDA® et à une fréquence plus élevée que dans le groupe recevant une chimiothérapie (différence entre les groupes ≥ 5 % [tous les grades] ou ≥ 2 % [grades 3 et 4]) chez tous les patients traités de l'étude KEYNOTE-042

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 636		Chimiothérapie n = 615	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Chimie du sang				
Diminution du calcium	200 (25,3)	17 (2,2)	146 (19,1)	6 (0,8)

Le [Tableau 36](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde traités avec KEYTRUDA® en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine au cours de l'étude KEYNOTE-189.

Tableau 36 – Aggravation des anomalies dans les résultats d’analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d’un CPNPC non épidermoïde et traités avec KEYTRUDA® en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine et à une fréquence plus élevée que dans le groupe recevant le placebo, le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine (différence entre les groupes ≥ 5 % [tous les grades] ou ≥ 2 % [grades 3 et 4]) [KEYNOTE-189]

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® + pémétréxed/chimiothérapie à base de platine n = 405		Placebo + pémétréxed/chimiothérapie à base de platine n = 202	
	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
Hématologie				
Neutropénie	48	20	39	18
Diminution du nombre de plaquettes	29	11	28	7
Chimie du sang				
Hyperglycémie	62	9	57	7
Augmentation de l’alanine aminotransférase (ALAT)	46	4	40	2
Augmentation de l’aspartate aminotransférase (ASAT)	46	3	38	1
Hausse de la créatininémie	36	4	24	1
Hyponatrémie	32	7	22	5
Hyperkaliémie	24	3	18	3
Hypocalcémie	23	3	16	< 1

Le [Tableau 37](#) présente les anomalies observées dans les résultats d’analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d’un CPNPC épidermoïde et traités avec KEYTRUDA® en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel au cours de l’étude KEYNOTE-407.

Tableau 37 – Aggravation des anomalies dans les résultats d’analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d’un CPNPC épidermoïde et traités avec KEYTRUDA® en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel et à une fréquence plus élevée que dans le groupe recevant le placebo en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel (différence entre les groupes ≥ 5 % [tous les grades] ou ≥ 2 % [grades 3 et 4]) [KEYNOTE-407]

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel n = 278		Placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel n = 280	
	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
Hématologie				
Diminution du nombre de leucocytes	65	20	58	20
Diminution du nombre de plaquettes	64	10	53	10
Diminution du nombre de lymphocytes	49	17	46	12
Hypoalbuminémie	36	3	32	1
Chimie du sang				
Augmentation de l’aspartate aminotransférase (ASAT)	29	4	18	2
Augmentation de l’alanine aminotransférase (ALAT)	27	3	20	2

Le [Tableau 38](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un CPNPC au cours de l'étude KEYNOTE-010. Les patients ont reçu le pembrolizumab à raison de 2 mg/kg ou de 10 mg/kg toutes les 3 semaines.

Tableau 38 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un CPNPC traités avec KEYTRUDA® et à une fréquence plus élevée que dans le groupe recevant le docétaxel (différence entre les groupes ≥ 5 % [tous les grades] ou ≥ 2 % [grades 3 et 4]) [KEYNOTE-010]

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 2 ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 682		Docétaxel 75 mg/m ² toutes les 3 semaines n = 309	
	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
Chimie du sang				
Hyponatrémie	31	8	25	3
Augmentation de la phosphatase alcaline	28	3	16	0,6
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	25	2	12	0,6
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	21	2	9	0,3
Hypomagnésémie	19	0,3	13	0,3
Hausse de la créatininémie	18	0,9	9	0,6

Lymphome de Hodgkin

Le [Tableau 39](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 20 % des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin au cours de l'étude KEYNOTE-204.

Tableau 39 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 20 % des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin traités avec KEYTRUDA®

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 148		Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines n = 152	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	50 (33,8)	9 (6,1)	69 (45,4)	7 (4,6)
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	31 (20,9)	4 (2,7)	34 (22,4)	4 (2,6)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	57 (38,5)	8 (5,4)	62 (40,8)	6 (3,9)
Diminution de la calcémie	32 (21,6)	3 (2,0)	24 (15,8)	0
Hausse de la créatininémie	42 (28,4)	5 (3,4)	21(13,8)	4 (2,6)
Augmentation de la glycémie	68 (45,9)	6 (4,1)	55 (36,2)	3 (2,0)
Diminution de l'hémoglobine	35 (23,6)	7 (4,7)	50 (32,9)	12 (7,9)
Diminution du nombre de leucocytes	46 (31,1)	7 (4,7)	67 (44,1)	17 (11,2)
Diminution du nombre de lymphocytes	51 (34,5)	13 (8,8)	48 (31,6)	20 (13,2)

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 148		Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines n = 152	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Diminution du nombre de neutrophiles	41 (27,7)	12 (8,1)	64 (42,1)	25 (16,4)
Diminution de la phosphatémie	47 (31,8)	8 (5,4)	29 (19,1)	5 (3,3)
Diminution du nombre de plaquettes	50 (33,8)	15 (10,1)	39 (25,7)	7 (4,6)
Diminution de la natrémie	37 (25,0)	6 (4,1)	30 (19,7)	5 (3,3)

LMPCB

Le [Tableau 40](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 20 % des patients atteints d'un LMPCB au cours de l'étude KEYNOTE-170.

Tableau 40 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 20 % des patients atteints d'un LMPCB

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 49	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Augmentation de la glycémie	16 (32,7)	2 (4,1)
Diminution de l'hémoglobine	16 (32,7)	0
Diminution du nombre de leucocytes	16 (32,7)	4 (8,2)
Diminution du nombre de lymphocytes	13 (26,5)	7 (14,3)
Diminution du nombre de neutrophiles	12 (24,5)	4 (8,2)
Diminution de la phosphatémie	11 (22,4)	4 (8,2)

Carcinome urothélial

Le [Tableau 41](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un carcinome urothélial au cours de l'étude KEYNOTE-045.

Tableau 41 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un carcinome urothélial traités avec KEYTRUDA® et à une fréquence plus élevée que dans le groupe recevant la chimiothérapie (différence entre les groupes ≥ 5 % [tous les grades] ou ≥ 2 % [grades 3 et 4]) [KEYNOTE-045]

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 266		Chimiothérapie n = 255	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Chimie du sang				
Augmentation de la phosphatase alcaline	35,4	7,2	32,2	4,7
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	26	3,8	19,6	2,4
Hausse de la créatininémie	34,9	4,1	27,4	3,1

Les anomalies observées dans les valeurs de laboratoire qui se sont aggravées de façon marquée d'un point de vue clinique selon le grade du CTCAE par rapport aux valeurs initiales et qui ont été signalées le plus fréquemment ($\geq 20\%$) dans le groupe recevant le pembrolizumab étaient la diminution du nombre de lymphocytes et la diminution de la phosphatémie. La fréquence de ces anomalies était moins élevée dans le groupe recevant le pembrolizumab que dans le groupe comparateur recevant une chimiothérapie (diminution du nombre de lymphocytes : respectivement 25,6 % et 34,9 %; diminution de la phosphatémie : respectivement 23,7 % et 25,7 %). En tenant compte des plages de valeurs normales préétablies, l'augmentation la plus couramment signalée dans les paramètres hépatiques était celle de la phosphatase alcaline dont la fréquence était légèrement plus élevée dans le groupe recevant le pembrolizumab que dans le groupe comparateur recevant une chimiothérapie (respectivement 31,6 % et 28,5 %).

Le [Tableau 42](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un carcinome urothélial qui n'étaient pas candidats à une chimiothérapie à base de cisplatine au cours de l'étude KEYNOTE-052.

Tableau 42 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un carcinome urothélial qui n'étaient pas candidats à une chimiothérapie à base de cisplatine (KEYNOTE-052)

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 370	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Chimie du sang		
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	104 (28)	12 (3,2)
Diminution de l'albumine	159 (43)	11 (3,0)
Augmentation de la phosphatase alcaline	125 (32)	26 (7)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	113 (31)	18 (5)
Diminution du calcium	105 (28)	8 (2,2)
Augmentation du calcium	49 (13)	9 (2,4)
Hausse de la créatininémie	161 (44)	17 (4,6)
Diminution de la glycémie	38 (10)	5 (1,4)
Augmentation de la glycémie	201 (54)	31 (8)
Diminution du phosphate	79 (21)	20 (5)
Diminution du potassium	39 (11)	4 (1,1)
Augmentation du potassium	104 (28)	18 (4,9)
Diminution du sodium	152 (41)	50 (14)
Hématologie		
Diminution de l'hémoglobine	198 (54)	36 (10)
Diminution des leucocytes	41 (11)	4 (1,1)
Diminution des lymphocytes	161 (44)	56 (15)
Diminution des neutrophiles	38 (10)	18 (4,9)
Diminution des plaquettes	55 (15)	6 (1,6)

Le [Tableau 43](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un CVNIM à haut risque au cours de l'étude KEYNOTE-057.

Tableau 43 – Aggravation des anomalies dans les résultats d’analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d’un CVNIM à haut risque (KEYNOTE-057)

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 148	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Chimie du sang		
Augmentation de l’alanine aminotransférase (ALAT)	37 (25,0)	5 (3,4)
Diminution de l’albumine	35 (23,6)	3 (2,0)
Augmentation de la phosphatase alcaline	15 (10,1)	3 (2,0)
Augmentation de l’aspartate aminotransférase (ASAT)	30 (20,3)	5 (3,4)
Augmentation de la bilirubinémie	21 (14,2)	1 (0,7)
Diminution du calcium	33 (22,3)	1 (0,7)
Augmentation de la créatininémie	30 (20,3)	1 (0,7)
Augmentation de la glycémie	86 (58,1)	11 (7,4)
Diminution du phosphate	34 (23,0)	9 (6,1)
Diminution du potassium	16 (10,8)	2 (1,4)
Augmentation du potassium	33 (22,3)	2 (1,4)
Diminution du sodium	35 (23,6)	10 (6,8)
Hématologie		
Diminution de l’hémoglobine	51 (34,5)	2 (1,4)
Diminution du nombre de leucocytes	15 (10,1)	1 (0,7)
Diminution du nombre de lymphocytes	36 (24,3)	2 (1,4)
Diminution du nombre de plaquettes	18 (12,2)	1 (0,7)

Cancer colorectal

Le [Tableau 44](#) présente les anomalies observées dans les résultats d’analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d’un cancer colorectal associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM au cours de l’étude KEYNOTE-177.

Tableau 44 – Aggravation des anomalies dans les résultats d’analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d’un cancer colorectal associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM I traités avec KEYTRUDA® et à une fréquence plus élevée que dans le groupe recevant la chimiothérapie (différence entre les groupes ≥ 5 % [tous les grades] ou ≥ 2 % [grades 3 et 4]) [KEYNOTE-177]

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 153		Chimiothérapie n = 143	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Chimie du sang				
Augmentation de la bilirubinémie	32 (20,9)	6 (3,9)	16 (11,2)	6 (4,2)
Diminution de la glycémie	27 (17,6)	2 (1,3)	18 (12,6)	1 (0,7)
Augmentation de la glycémie	68 (44,4)	14 (9,2)	71 (49,7)	7 (4,9)
Augmentation du potassium	38 (24,8)	10 (6,5)	26 (18,2)	2 (1,4)
Diminution du sodium	50 (32,7)	18 (11,8)	48 (33,6)	14 (9,8)

Cancer associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS)

Le [Tableau 45](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 20 % des patients atteints d'un cancer associé à une forte IMS au cours des études KEYNOTE-158 et KEYNOTE-164.

Tableau 45 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 20 % des patients présentant une forte IMS

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 155	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	40 (25,8)	10 (6,5)
Diminution de l'albuminémie	54 (34,8)	5 (3,2)
Augmentation de l'alkaline phosphatase	54 (34,8)	11 (7,1)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	44 (28,3)	7 (4,5)
Diminution de la calcémie	43 (27,7)	0
Augmentation de la glycémie	80 (51,6)	12 (7,7)
Diminution de l'hémoglobine	73 (47,1)	12 (7,7)
Diminution du nombre de lymphocytes	53 (34,2)	12 (7,7)
Augmentation de la kaliémie	32 (20,6)	3 (1,9)
Diminution de la natrémie	43 (27,7)	10 (6,5)

Carcinome de l'endomètre (non associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM)

Le [Tableau 46](#) résume les anomalies observées dans les résultats des analyses de laboratoire chez les patientes traitées avec KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib.

Tableau 46 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 20 % (tous les grades) ou chez au moins 3 % (grades 3 et 4) des patientes traitées avec KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib au cours de l'étude KEYNOTE-146

Anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire ^a	KEYTRUDA® à 200 mg en association avec le lenvatinib à 20 mg	
	Tous les grades % ^b	Grades 3 et 4 % ^b
Chimie du sang		
Hausse de la créatininémie	80	7
Hypertriglycémie	58	4
Hyperglycémie	53	1
Hypercholestérolémie	49	6
Hypoalbuminémie	48	0
Hypomagnésémie	47	2
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	43	4
Hyponatrémie	42	13
Augmentation du taux de lipase	42	18
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	35	3
Augmentation de la phosphatase alcaline	32	1
Hypokaliémie	27	5
Augmentation du taux d'amylase	19	6
Hypocalcémie	14	3
Hypermagnésémie	4	3

Anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire ^a	KEYTRUDA® à 200 mg en association avec le lenvatinib à 20 mg	
	Tous les grades % ^b	Grades 3 et 4 % ^b
Hématologie		
Thrombopénie	48	0
Leucopénie	38	2
Lymphopénie	36	7
Anémie	35	1
Augmentation du RIN	21	3
Neutropénie	12	3
^a Augmentation d'au moins 1 grade par rapport au début de l'étude		
^b Le pourcentage de résultats anormaux aux analyses de laboratoire est fondé sur le nombre de patientes pour lesquelles on disposait à la fois d'une mesure de laboratoire au début de l'étude et d'au moins une mesure après le début de l'étude pour chaque paramètre (intervalle : 71 à 92 patientes).		

Adénocarcinome rénal

Le [Tableau 47](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal au cours de l'étude KEYNOTE-426.

Tableau 47 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités avec KEYTRUDA® en association avec l'axitinib à une fréquence plus élevée que dans le groupe traité avec le sunitinib (différence entre les groupes de ≥ 5 % [tous les grades] ou de ≥ 2 % [grades 3 et 4]) [étude KEYNOTE-426]

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® + axitinib n = 429		Sunitinib n = 425	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Augmentation du temps de thromboplastine partielle activée	80 (18,6)	4 (0,9)	51 (12,0)	0 (0)
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	253 (59,0)	85 (19,8)	186 (43,8)	23 (5,4)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	241 (56,2)	57 (13,3)	234 (55,1)	19 (4,5)
Augmentation du calcium	112 (26,1)	3 (0,7)	64 (15,1)	8 (1,9)
Diminution du taux de glucose	52 (12,1)	1 (0,2)	29 (6,8)	1 (0,2)
Augmentation du taux de glucose	262 (61,1)	38 (8,9)	224 (52,7)	13 (3,1)
Diminution du nombre de lymphocytes	142 (33,1)	46 (10,7)	195 (45,9)	33 (7,8)
Diminution du potassium	71 (16,6)	15 (3,5)	49 (11,5)	10 (2,4)
Augmentation du potassium	145 (33,8)	26 (6,1)	92 (21,6)	7 (1,6)
Diminution du sodium	149 (34,7)	33 (7,7)	124 (29,2)	33 (7,8)

Le [Tableau 48](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 20 % (tous les grades) ou chez au moins 2 % (grades 3 et 4) des patients atteints d'un adénocarcinome rénal au cours de l'étude KEYNOTE-581.

Tableau 48 – Aggravation des anomalies dans les résultats d’analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 20 % (tous les grades) ou chez au moins 2 % (grades 3 et 4) des patients traités avec KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib au cours de l’étude KEYNOTE-581

Analyses de laboratoire*	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines en association avec le lenvatinib		Sunitinib 50 mg	
	Tous les grades %†	Grades 3 et 4 %†	Tous les grades %†	Grades 3 et 4 %†
Chimie du sang				
Hypertriglycéridémie	80	15	71	15
Hypercholestérolémie	64	5	43	1
Augmentation du taux de lipase	61	34	59	28
Augmentation de la créatinine	61	5	61	2
Augmentation du taux d’amylase	59	17	41	9
Augmentation de l’aspartate aminotransférase	58	7	57	3
Hyperglycémie	55	7	48	3
Augmentation de l’alanine aminotransférase	52	7	49	4
Hyperkaliémie	44	9	28	6
Hypoglycémie	44	2	27	1
Hyponatrémie	41	12	28	9
Diminution de l’albumine	34	0,3	22	0
Augmentation de la phosphatase alcaline	32	4	32	1
Hypocalcémie	30	2	22	1
Hypophosphatémie	29	7	50	8
Hypomagnésémie	25	2	15	3
Élévation de la créatine phosphokinase sanguine	24	6	36	5
Hypermagnésémie	23	2	22	3
Hypercalcémie	21	1	11	1
Hypokaliémie	13	4	7	1
Hématologie				
Lymphopénie	54	9	66	15
Thrombocytopénie	39	2	73	13
Anémie	38	3	66	8
Leucopénie	34	1	77	8
Neutropénie	31	4	72	16
Augmentation du RIN	17	3	9	1
* Augmentation d’au moins 1 grade par rapport au début de l’étude				
† Le pourcentage de résultats anormaux aux analyses de laboratoire est fondé sur le nombre de patients pour lesquels on disposait à la fois d’une mesure de laboratoire au début de l’étude et d’au moins une mesure après le début de l’étude pour chaque paramètre : KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib (intervalle : de 343 à 349 patients) et sunitinib (intervalle : de 329 à 335 patients).				

Une élévation des taux d’ALAT ou d’ASAT de grades 3 et 4 a été observée chez 9 % des patients. Une élévation des taux d’ALAT ou d’ASAT de grade ≥ 2 a été signalée chez 64 patients (18 %), dont 20 d’entre eux (31 %) ont reçu au moins 40 mg par jour d’équivalent prednisone par voie orale. Une récurrence de l’élévation des taux d’ALAT ou d’ASAT de grade ≥ 2 a été observée après la reprise du médicament chez 10 patients recevant KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib (n = 38), mais n’a pas été observée à la reprise de KEYTRUDA® en monothérapie (n = 3).

Traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal

Le [Tableau 49](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal au cours de l'étude KEYNOTE-564.

Tableau 49 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients traités avec KEYTRUDA® et à une fréquence plus élevée que dans le groupe témoin (différence entre les groupes $\geq 5\%$ [tous les grades] ou $\geq 2\%$ [grades 3 et 4]) [étude KEYNOTE-564]

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 488		Placebo n = 496	
	Tous les grades* n (%)	Grades 3 et 4 n (%)	Tous les grades* n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Hématologie				
Diminution de l'hémoglobine	147 (30,1)	2 (0,4)	102 (20,6)	2 (0,4)
Diminution du nombre de lymphocytes	85 (17,4)	11 (2,3)	51 (10,3)	3 (0,6)
Diminution du sodium	108 (22,1)	16 (3,3)	65 (13,1)	9 (1,8)
Chimie du sang				
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	96 (19,7)	20 (4,1)	54 (10,9)	1 (0,2)
Augmentation de la phosphatase alcaline	70 (14,3)	4 (0,8)	31 (6,3)	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	77 (15,8)	13 (2,7)	34 (6,9)	2 (0,4)
Hausse de la créatininémie	194 (39,8)	5 (1,0)	146 (29,4)	1 (0,2)
Augmentation de la glycémie	231 (47,3)	40 (8,2)	227 (45,8)	22 (4,4)

CETC

Le [Tableau 50](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients au cours de l'étude KEYNOTE-048.

Tableau 50 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients traités avec KEYTRUDA® et à une fréquence plus élevée que dans le groupe témoin (différence entre les groupes $\geq 5\%$ [tous les grades] ou $\geq 2\%$ [grades 3 et 4]) chez tous les patients traités

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 300		KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Platine FU n = 276		Cétuximab Platine FU n = 287	
	Tous les grades %	Grades 3 et 4 %	Tous les grades %	Grades 3 et 4 %	Tous les grades %	Grades 3 et 4 %
Chimie du sang						
Augmentation du calcium	21	5	16	4	12	2
Augmentation de la créatinine	16	1	34	2	27	2
Hématologie						
Diminution de l'hémoglobine	50	7	85	27	77	19

Cancer de l'œsophage

Le [Tableau 51](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un carcinome de l'œsophage et d'un adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique et traités avec KEYTRUDA® en association avec le cisplatine et le FU au cours de l'étude KEYNOTE-590.

Tableau 51 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un cancer de l'œsophage recevant KEYTRUDA® en association avec le cisplatine et le FU et à une fréquence plus élevée que dans le groupe recevant le placebo et une chimiothérapie à base de cisplatine et de FU (différence entre les groupes ≥ 5 % [tous les grades] ou ≥ 2 % [grades 3 et 4]) [KEYNOTE-590]

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Cisplatine FU n = 370		Placebo Cisplatine FU n = 370	
	Tous les grades* %	Grades 3 et 4 %	Tous les grades* %	Grades 3 et 4 %
Hématologie				
Diminution du nombre de neutrophiles	73,2	42,7	68,1	38,6
Diminution du nombre de leucocytes	71,1	20,5	70,3	16,2
Diminution du nombre de lymphocytes	51,4	20,8	47,3	16,5
Chimie du sang				
Diminution du calcium	42,7	3,8	36,2	1,9
Diminution du phosphate	35,4	8,6	28,6	9,7
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	22,7	3,5	17,0	1,6

* Classé selon la version 4.03 du NCI CTCAE

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

Tableau 52 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 20 % des patients traités avec KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie au cours de l'étude KEYNOTE-355

Analyses de laboratoire*	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie		Placebo toutes les 3 semaines + chimiothérapie	
	Tous les grades [†] %	Grades 3 et 4 %	Tous les grades [†] %	Grades 3 et 4 %
Hématologie				
Anémie	90	20	85	19
Leucopénie	85	39	86	39
Neutropénie	76	49	77	52
Lymphopénie	70	26	70	19
Thrombopénie	54	19	53	21
Chimie du sang				
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	60	11	58	8
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	57	9	55	6
Hyperglycémie	52	4,4	51	2,2

Analyses de laboratoire*	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie		Placebo toutes les 3 semaines + chimiothérapie	
	Tous les grades [†]	Grades 3 et 4	Tous les grades [†]	Grades 3 et 4
	%	%	%	%
Hypoalbuminémie	37	2,2	32	2,2
Augmentation de la phosphatase alcaline	35	3,9	39	2,2
Hypocalcémie	29	3,3	27	1,8
Hyponatrémie	28	5	26	6
Hypophosphatémie	21	7	18	4,8
Hypokaliémie	20	4,4	18	4,0

* Chaque donnée sur l'incidence est fondée sur le nombre de patients pour qui on disposait d'une valeur au départ et d'au moins une valeur mesurée au cours de l'étude : KEYTRUDA® + chimiothérapie (intervalle : de 566 à 592 patients) et placebo + chimiothérapie (intervalle : de 269 à 280 patients).

[†] Classé selon la version 4.03 du NCI CTCAE

Cancer du sein triple négatif de stade précoce

Le [Tableau 53](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un CSTN au cours de l'étude KEYNOTE-522.

Tableau 53 – Anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 10 % des patients atteints d'un CSTN et traités avec KEYTRUDA® comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, puis comme traitement adjuvant, en monothérapie, après la chirurgie (différence entre les groupes ≥ 5 % [tous les grades] ou ≥ 2 % [grades 3 et 4]) [KEYNOTE-522]

Analyses de laboratoire	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie*/KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 783		Placebo + chimiothérapie*/placebo n = 389	
	Tous les grades n (%) [†]	Grades 3 et 4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Hématologie				
Diminution de l'hémoglobine	752 (96,0)	170 (21,7)	371 (95,4)	74 (19,0)
Diminution du nombre de leucocytes	726 (92,7)	317 (40,5)	355 (91,3)	126 (32,4)
Diminution du nombre de lymphocytes	608 (77,7)	209 (26,7)	281 (72,2)	84 (21,6)
Diminution du nombre de plaquettes	452 (57,7)	83 (10,6)	222 (57,1)	33 (8,5)
Chimie du sang				
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	549 (70,1)	73 (9,3)	269 (69,2)	18 (4,6)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	508 (64,9)	47 (6,0)	226 (58,1)	7 (1,8)
Hyperglycémie	499 (63,7)	40 (5,1)	241 (62,0)	11 (2,8)
Hyponatrémie	292 (37,3)	72 (9,2)	110 (28,3)	22 (5,7)
Hypoalbuminémie	276 (35,2)	9 (1,1)	117 (30,1)	6 (1,5)
Hypokaliémie	251 (32,1)	44 (5,6)	95 (24,4)	11 (2,8)

* Chimiothérapie : le carboplatine et le paclitaxel, suivis de la doxorubicine ou de l'épirubicine en association avec le cyclophosphamide

[†] Classé selon la version 4.0 du NCI CTCAE

Cancer du col de l'utérus

Le [Tableau 54](#) présente les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez au moins 20 % des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique au cours de l'étude KEYNOTE-826.

Tableau 54 – Aggravation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez au moins 20 % des patientes traitées avec KEYTRUDA® dans l'étude KEYNOTE-826

Analyses de laboratoire*	KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie [†] avec ou sans bévécizumab		Placebo + chimiothérapie [†] avec ou sans bévécizumab	
	Tous les grades [‡] (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous les grades [‡] (%)	Grades 3 et 4 (%)
Hématologie				
Anémie	80	35	77	33
Leucopénie	76	27	69	19
Neutropénie	66	39	58	31
Lymphopénie	61	33	56	33
Thrombopénie	57	19	53	15
Chimie du sang				
Hyperglycémie	51	4,7	46	2,3
Hypoalbuminémie	46	1,3	38	5
Hyponatrémie	40	14	38	11
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	40	7	38	6
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	40	6	36	3,0
Augmentation de la phosphatase alcaline	38	3,4	40	2,3
Hypocalcémie	37	4,0	31	5
Augmentation de la créatinine	34	5	32	6
Hypokaliémie	29	7	26	7
Hyperkaliémie	23	3,7	27	4,7
Hypercalcémie	21	1,0	20	1,3
* Chaque donnée sur l'incidence est fondée sur le nombre de patientes pour qui on disposait d'une valeur au départ et d'au moins une valeur mesurée au cours de l'étude : KEYTRUDA + chimiothérapie (intervalle : de 299 à 302 patientes) et placebo + chimiothérapie (intervalle : de 297 à 301 patientes)				
† Chimiothérapie (paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et carboplatine)				
‡ Classé selon la version 4.0 du NCI CTCAE				

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'approbation de KEYTRUDA®. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire dans une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas toujours possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles oculaires : syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Troubles du système immunitaire : lymphohistiocytose hémophagocytaire.

Affections endocriniennes : hypoparathyroïdie

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude pharmacocinétique en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions que pourraient avoir certains médicaments avec KEYTRUDA®. Puisque le pembrolizumab est éliminé de la circulation par catabolisme, on ne s'attend à aucune interaction métabolique médicament-médicament.

Il faut éviter d'utiliser des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs à action générale avant d'amorcer un traitement avec KEYTRUDA®, car ils pourraient interférer avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de KEYTRUDA®. Cependant, on peut utiliser des corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs à action générale après avoir amorcé un traitement avec KEYTRUDA® pour traiter des effets indésirables à médiation immunitaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Des corticostéroïdes peuvent également être administrés en prémédication, lorsque KEYTRUDA® est utilisé en association avec une chimiothérapie, en prophylaxie antiémétique ou afin d'atténuer les effets indésirables associés à une chimiothérapie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le récepteur PD-1 est un point de contrôle immunitaire qui limite l'activité des lymphocytes T dans les tissus périphériques. La voie PD-1 est un point de contrôle immunitaire qui peut être utilisée par les cellules tumorales pour inhiber la surveillance immunologique des lymphocytes T activés. KEYTRUDA® est un anticorps doté d'une forte affinité pour le récepteur PD-1, qui inhibe deux ligands bloqueurs de la voie PD-1, le PD-L1 et le PD-L2, sur les cellules tumorales ou présentatrices de l'antigène. En inhibant la liaison du récepteur PD-1 à ses ligands, KEYTRUDA® réactive les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral.

10.2 Pharmacodynamie

Dans l'étude KEYNOTE-555, 44 patients atteints d'un mélanome à un stade avancé ont reçu KEYTRUDA® en monothérapie (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES, Schéma posologique de rechange pour les adultes \[Étude KEYNOTE-555\]](#)) à raison d'une dose de 400 mg toutes les 6 semaines. Selon les données pharmacocinétiques et cliniques préliminaires tirées d'une analyse provisoire de l'étude KEYNOTE-555, aucune différence cliniquement significative n'est prévue sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité entre KEYTRUDA® à raison de 200 mg ou de 2 mg/kg toutes les 3 semaines et KEYTRUDA® à raison de 400 mg toutes les 6 semaines.

Chez les patients ayant reçu KEYTRUDA® à raison de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines, on a constaté une augmentation dans le sang périphérique du pourcentage de lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés (c.-à-d. des lymphocytes T HLA-DR+) après le traitement à toutes les doses et à tous les schémas posologiques sans augmentation du nombre de lymphocytes T circulants.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du pembrolizumab a été étudiée chez 2 993 patients atteints de divers cancers et ayant reçu des doses variant de 1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines, des doses variant de 2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines ou des doses de 200 mg toutes les 3 semaines. On n'a observé aucune différence significative, pas plus sur le plan statistique que clinique, quant aux paramètres pharmacocinétiques (PK) dans le modèle du pembrolizumab pour toutes les indications.

Tableau 55 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de KEYTRUDA®

Paramètres		Moyenne*	CV (%) [†]
Demi-vie (jours)	Première dose	17	27 %
	État d'équilibre	22	32 %
Vd à l'état d'équilibre (L) [‡]	Vc	3,2	23 %
	Vp	2,7	19 %
	V à l'état d'équilibre	6,0	20 %
Clairance (mL/jour)	Première dose	252	37 %
	État d'équilibre	195	40 %
Temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre (semaines)		16	s.o.
* Les valeurs moyennes sont basées sur un modèle pharmacocinétique de population. Dans ce modèle, les paramètres ont été estimés avec une bonne précision selon des estimations de régression pour une clairance à 15 % et pour Vc ou Vp à 27 %. † Coefficient de variation en % ‡ Volume de distribution à l'état d'équilibre s.o. = sans objet			

Absorption :

Puisque KEYTRUDA® est administré par voie intraveineuse, il est immédiatement et entièrement biodisponible.

Distribution :

Le volume de distribution du pembrolizumab à l'état d'équilibre est faible (environ 6,0 L; coefficient de variation [CV] : 20 %).

Métabolisme :

Le pembrolizumab est catabolisé par des voies non spécifiques; son métabolisme ne contribue pas à sa clairance.

Élimination :

Le paramètre de clairance (CV en %) du pembrolizumab est environ 23 % moins élevée (moyenne géométrique de 195 mL/jour [40 %]) une fois la variation de concentration maximale atteinte à l'état d'équilibre que lors de l'administration de la première dose (252 mL/jour [CV : 37 %]); cette diminution de la clairance avec le temps n'est pas considérée comme importante sur le plan clinique. La moyenne géométrique (CV en %) de la demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est de 17 jours (27 %) après la première dose et de 22 jours (32 %) à l'état d'équilibre.

Selon les analyses rétrospectives des paramètres pharmacocinétiques du modèle PK final en fonction du temps, les concentrations à l'état d'équilibre du pembrolizumab ont été atteintes en 16 semaines d'administration de doses répétées toutes les 3 semaines, et l'indice d'accumulation générale était d'environ 2,1. La concentration maximale (C_{max}), la concentration minimale (C_{min}) et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps à l'état d'équilibre ($ASC_{\text{éé}}$) du pembrolizumab ont augmenté proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses variant de 2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines.

Populations et états pathologiques particuliers

Les effets de diverses covariables sur les paramètres pharmacocinétiques du modèle du pembrolizumab ont été évalués dans le cadre d'analyses pharmacocinétiques de populations, à l'aide d'un modèle à deux compartiments avec clairance linéaire à partir du compartiment central. Selon le modèle pharmacocinétique de population actuel utilisé pour le pembrolizumab, le paramètre de clairance augmente d'une manière moins que proportionnelle avec l'augmentation du poids corporel. Par conséquent, tant la dose établie en fonction du poids corporel que la dose fixe procurent un contrôle similaire de la variabilité dans les expositions générales pharmacocinétiques. L'analyse semble aussi

indiquer que les facteurs suivants n'ont eu aucun effet clinique important sur le paramètre de clairance du modèle pharmacocinétique de population du pembrolizumab : l'âge (de 15 à 94 ans), le sexe, la race, une insuffisance rénale légère ou modérée, une insuffisance hépatique légère et la charge tumorale. Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'exposition au pembrolizumab chez les patients âgés de 6 à 17 ans recevant une dose établie en fonction du poids corporel (2 mg/kg toutes les 3 semaines) était comparable à celle observée chez les adultes recevant la même dose. Chez les patients âgés de 2 à 6 ans, l'exposition au pembrolizumab était environ 1,3 fois supérieure à celle observée chez les adultes. On prévoit que l'exposition chez les patients de moins de 2 ans serait environ 2,2 fois supérieure à celle observée chez les adultes; il convient toutefois de faire preuve de prudence dans l'interprétation de cette donnée, car elle est extrapolée à partir d'analyses pharmacocinétiques.

- **Insuffisance hépatique** : L'effet de l'insuffisance hépatique sur le paramètre de clairance selon le modèle pharmacocinétique de population du pembrolizumab a été évalué chez des patients atteints d'un mélanome ou d'un CPNPC présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale [BT] de 1,0 à 1,5 fois supérieur à la LSN ou taux d'ASAT > à la LSN selon les critères de dysfonctionnement hépatique du National Cancer Institute) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (taux de BT et d'ASAT ≤ à la LSN). En ce qui a trait au paramètre de clairance selon le modèle pharmacocinétique de population du pembrolizumab, aucune différence significative du point de vue clinique ou statistique n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et ceux ayant une fonction hépatique normale. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (taux de BT > 1,5 à 3 fois la LSN et tout taux d'ASAT) ou grave (taux de BT > 3 fois la LSN et tout taux d'ASAT) [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].
- **Insuffisance rénale** : L'effet de l'insuffisance rénale sur le paramètre de clairance selon le modèle pharmacocinétique de population du pembrolizumab a été évalué chez des patients atteints d'un mélanome ou d'un CPNPC présentant une insuffisance rénale légère (DFGe < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m²) par rapport à des patients ayant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m²). En ce qui a trait au paramètre de clairance selon le modèle pharmacocinétique de population du pembrolizumab, aucune différence significative du point de vue clinique ou statistique n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et ceux ayant une fonction rénale normale. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m²) [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Solution injectable KEYTRUDA® : Conserver au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C. Garder à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Pour les conditions d'entreposage après la dilution du médicament, voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Jeter tout médicament non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : pembrolizumab

Masse moléculaire : la masse moléculaire observée de la forme la plus abondante de l'anticorps intact est de 149 kDa.

Formule de structure : le pembrolizumab est un sous-type d'anticorps monoclonal IgG4 et contient 32 résidus cystéine. Une molécule d'anticorps correctement enroulée comporte quatre ponts disulfures, qui sont des liaisons interchaînes, ainsi que 12 liaisons intrachaînes.

Propriétés physicochimiques : le pembrolizumab est une solution aqueuse conservée au congélateur à une température de -40 °C, à une concentration de 22,5-27,5 mg/mL, dans un tampon d'histidine à une concentration de 10 mM (pH 5,2-5,8), renfermant du sucrose à 7 % et du polysorbate 80 à 0,02 %.

La solution de pembrolizumab est une substance médicamenteuse incolore ou jaunâtre. La solution est limpide ou opalescente. Elle est pratiquement exempte de particules étrangères et peut contenir des particules protéiques.

Le pH de la substance médicamenteuse pembrolizumab est de 5,2-5,8.

Le coefficient d'extinction théorique du pembrolizumab à 280 nm est de $1,42 \text{ L}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Le point isoélectrique du pembrolizumab est de 6,8-6,9, tel que déterminé par la focalisation isoélectrique capillaire.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Mélanome

KEYNOTE-006 : étude contrôlée, menée auprès de patients atteints d'un mélanome n'ayant jamais été traités avec l'ipilimumab

L'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA® ont été évaluées dans le cadre de l'étude KEYNOTE-006, une étude de phase III, multicentrique et contrôlée portant sur le traitement du mélanome non résecable ou métastatique chez des patients qui n'avaient jamais été traités avec l'ipilimumab et qui n'avaient jamais reçu un traitement à action générale ou n'en avaient reçu qu'un seul. Les patients ont été répartis au hasard (selon un rapport 1:1:1) pour recevoir KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg toutes les 2 (n = 279) ou 3 (n = 277) semaines, ou de l'ipilimumab (n = 278) à raison de 3 mg/kg toutes les 3 semaines. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction des traitements reçus, de l'indice fonctionnel de l'ECOG et de l'expression du PD-L1. Les critères d'exclusion de l'étude étaient les suivants : être atteint d'une maladie auto-immune ou recevoir un traitement immunosuppresseur; avoir des antécédents d'hypersensibilité grave à d'autres anticorps monoclonaux; être infecté par le VIH, le virus de

l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C. Les patients atteints d'un mélanome à mutation *BRAF* V600E n'étaient pas tenus d'avoir reçu un traitement au moyen d'un inhibiteur du gène *BRAF*.

Les patients ont été traités avec KEYTRUDA® jusqu'à une progression de leur maladie, l'apparition d'une toxicité intolérable, 24 mois de traitement ou, dans le cas d'une réponse complète, 6 mois de traitement plus au moins 2 doses suivant la détermination de la réponse complète. Les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de leur maladie étaient autorisés à poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression de leur maladie soit confirmée. Le statut de la tumeur a été évalué à 12 semaines, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 48 et enfin, toutes les 12 semaines par la suite.

Tableau 56 – Caractéristiques initiales de l'étude KEYNOTE-006

	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 277	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 2 semaines n = 279	Ipilimumab n = 278
Hommes	63 %	58 %	58 %
Femmes	37 %	42 %	42 %
Âge (médiane)	63	61	62
Âge (intervalle)	22 à 89 ans	18 à 89 ans	18 à 88 ans
Traitements à action générale antérieurs			
0	67 %	66 %	65 %
1	33 %	34 %	35 %
Indice ECOG			
0	68 %	70 %	68 %
1	32 %	30 %	32 %
Statut PD-L1*			
Positif	80 %	81 %	81 %
Négatif	19 %	18 %	17 %
Stade M lors de l'admission à l'étude			
M0	3 %	3 %	5 %
M1	1 %	2 %	2 %
M1a	12 %	8 %	11 %
M1b	15 %	23 %	19 %
M1c	68 %	64 %	64 %
Taux de LDH initial			
Normal	63 %	69 %	64 %
Élevé	35 %	29 %	33 %
Statut du gène <i>BRAF</i>			
type sauvage	64 %	63 %	61 %
mutation V600	35 %	35 %	38 %
Antécédents de métastases cérébrales			
Non	89 %	91 %	90 %
Oui	10 %	8 %	10 %
* Patients atteints d'une tumeur exprimant le PD-L1, définie par une expression membranaire positive du PD-L1 ≥ 1 % des cellules dans les nids de cellules tumorales. Statut évalué de façon prospective au moyen d'un test d'immunohistochimie conçu pour les études utilisant l'anticorps anti-PD-L1 22C3.			

La durée médiane d'exposition de 5,6 mois (intervalle de 1 jour à 11,0 mois) à KEYTRUDA® était similaire dans les deux groupes de traitement. Au total, 51 % et 46 % des patients ont reçu KEYTRUDA® à raison

de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines, respectivement, pendant au moins 6 mois. Aucun patient, dans aucun groupe de traitement, n'a reçu le traitement pour plus d'un an.

Les paramètres d'efficacité principaux étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP; selon l'évaluation radiologique et oncologique intégrée [ROI] à l'aide des critères d'évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides [RECIST 1.1]). Les paramètres d'efficacité secondaires étaient le taux de réponse globale (TRG) et la durée de la réponse. Le [Tableau 57](#) résume les principaux paramètres d'efficacité, et les [Figure 1](#) et [Figure 2](#) montrent les courbes de Kaplan-Meier de la SG et de la SSP.

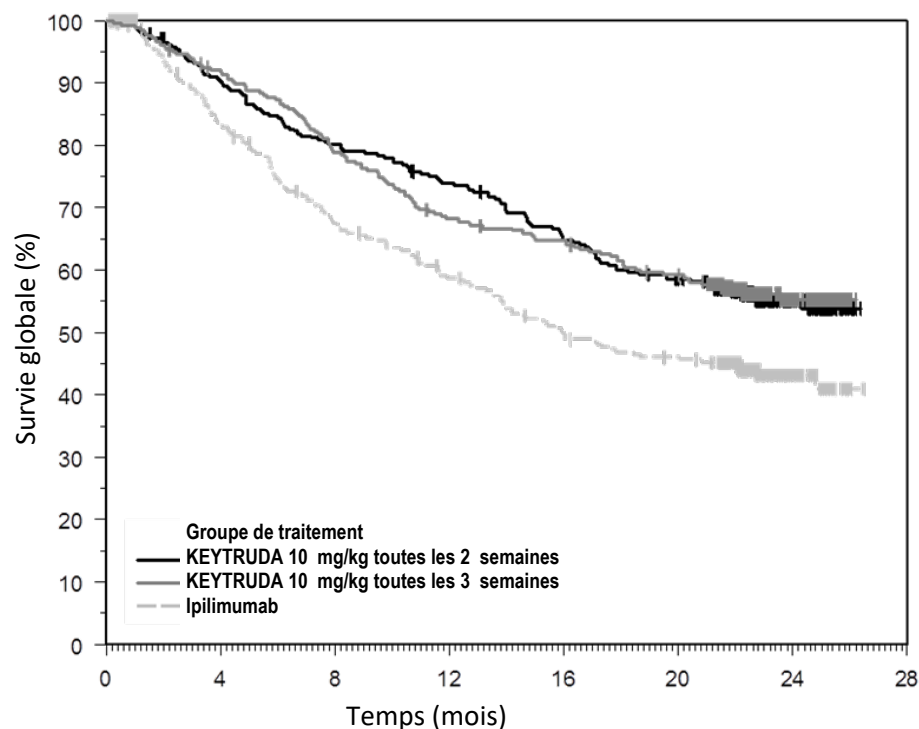
D'après une analyse formelle provisoire de la SG observée après une période de suivi d'au moins 12 mois, au cours de laquelle 289 décès ont été dénombrés, le pembrolizumab a entraîné un prolongement significatif sur les plans statistique et clinique de la SG, comparativement aux patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique n'ayant jamais été traités avec l'ipilimumab. Le rapport de risque (RR) pour la SG par rapport à l'ipilimumab était de 0,69 (IC à 95 % : 0,52 à 0,90; $p = 0,00358$) pour les patients traités avec KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg toutes les 3 semaines et de 0,63 (IC à 95 % : 0,47 à 0,83; $p = 0,00052$) pour les patients recevant KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines. Le taux de SG après 12 mois était de 68,4 % (IC à 95 % : 62,5 à 73,6) pour les patients traités avec KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg toutes les 3 semaines, 74,1 % (IC à 95 % : 68,5 à 78,9) pour les patients recevant KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et 58,2 % (IC à 95 % : 51,8 à 64,0) pour les patients traités avec l'ipilimumab. La SG médiane n'a été atteinte dans aucun des trois groupes de traitement. Le RR pour la SSP par rapport à l'ipilimumab était de 0,58 (IC à 95 % : 0,47 à 0,72; $p < 0,00001$) pour les patients recevant KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg toutes les 3 semaines et de 0,58 (IC à 95 % : 0,46 à 0,72; $p < 0,00001$) pour les patients traités avec KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines. La SSP médiane en mois était de 4,1 (IC à 95 % : 2,9 à 6,9) pour les patients traités avec KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg toutes les 3 semaines, de 5,5 (IC à 95 % : 3,4 à 6,9) pour les patients recevant KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et de 2,8 (IC à 95 % : 2,8 à 2,9) pour les patients traités avec l'ipilimumab.

Tableau 57 – Réponse au traitement avec KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines chez les patients de l'étude KEYNOTE-006 atteints d'un mélanome à un stade avancé n'ayant jamais été traités avec l'ipilimumab (analyse en intention de traiter)

Paramètre	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 277	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 2 semaines n = 279	Ipilimumab n = 278
Paramètre d'efficacité principal SG			
Nombre (%) de patients présentant un événement	92 (33 %)	85 (30 %)	112 (40 %)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,69 (0,52 à 0,90)	0,63 (0,47 à 0,83)	---
Valeur de p [‡]	0,00358	0,00052	---
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	Non atteinte (N.D. à N.D.)	Non atteinte (N.D. à N.D.)	Non atteinte (13 à N.D.)
Paramètre d'efficacité principal SSP selon l'évaluation ROI*			
Nombre (%) de patients présentant un événement	157 (57 %)	157 (56 %)	188 (68 %)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,58 (0,47 à 0,72)	0,58 (0,46 à 0,72)	---
Valeur de p [‡]	< 0,00001	< 0,00001	---
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	4,1 (2,9 à 6,9)	5,5 (3,4 à 6,9)	2,8 (2,8 à 2,9)

Paramètre	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 277	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 2 semaines n = 279	Ipilimumab n = 278
Paramètre d'efficacité secondaire Meilleure réponse globale selon l'évaluation ROI*			
TRG (IC à 95 %)	33 % (27 à 39)	34 % (28 à 40)	12 % (8 à 16)
Nombre (%) de patients présentant une réponse complète	17 (6 %)	14 (5 %)	4 (1 %)
Nombre de patients (%) présentant une réponse partielle	74 (27 %)	80 (29 %)	29 (10 %)
Paramètre d'efficacité secondaire Durée de la réponse[§] selon l'évaluation ROI*			
Durée médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (1,4+ à 8,1+)	8,3 (1,4+ à 8,3)	Non atteinte (1,1+ à 7,9+)
* Évaluation ROI : évaluation radiologique et oncologique indépendante à l'aide des critères RECIST 1.1.			
† Rapport de risque (KEYTRUDA® par rapport à l'ipilimumab) établi sur le modèle des risques proportionnels de Cox stratifié selon les traitements reçus, l'indice fonctionnel de l'ECOG et l'expression du PD-L1.			
‡ Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié.			
§ Basée sur les patients ayant obtenu une meilleure réponse globale, soit une réponse complète ou partielle confirmée.			
N.D. : non disponible			

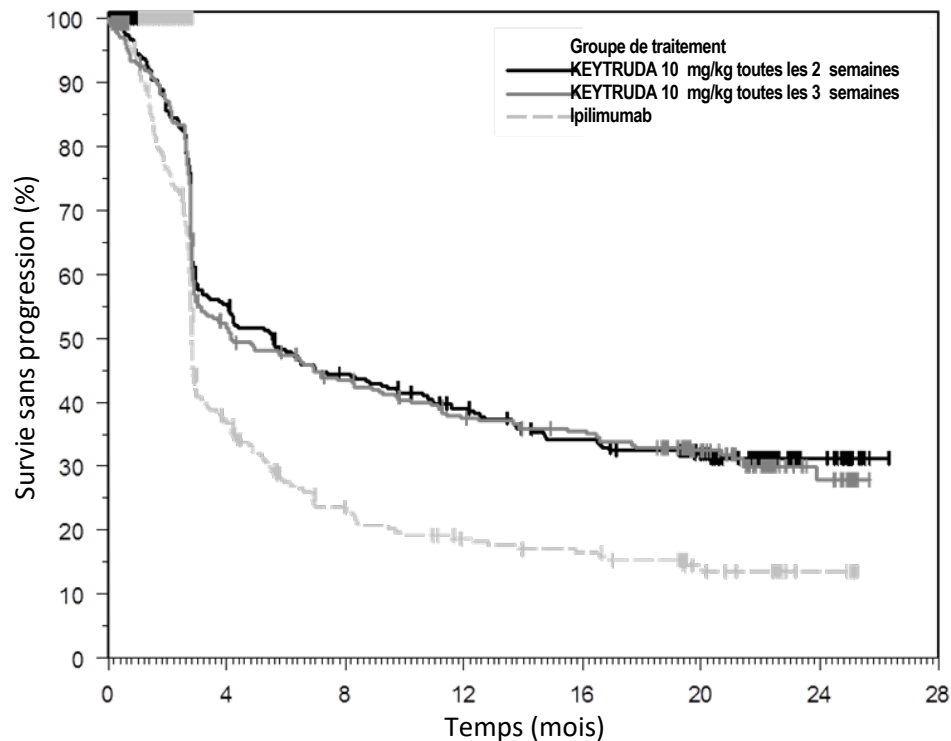
Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-006 (population en intention de traiter)*



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

* Selon l'analyse définitive incluant une période supplémentaire de suivi de 9 mois (383 décès au total, comme préétabli dans le protocole).

Figure 2 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (basée sur l'évaluation ROI) par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-006 (population en intention de traiter)*



Nombre de patients à risque								
KEYTRUDA 10 mg/kg toutes les 2 semaines	279	148	116	98	82	52	16	0
KEYTRUDA 10 mg/kg toutes les 3 semaines	277	136	111	91	84	60	13	0
Ipilimumab	278	88	48	34	29	16	5	0

* Selon l'analyse définitive incluant une période supplémentaire de suivi de 9 mois (566 événements au total).

Analyse de sous-populations en fonction de l'expression du PD-L1

Dans une analyse de sous-groupes de l'étude KEYNOTE-006, l'association entre le statut d'expression du PD-L1, établi à l'aide du seuil d'expression prédéfini de 1 %, et les paramètres d'efficacité constituaient un facteur prédictif important sur le plan clinique de l'effet du traitement sur la SSP et la SG. Chez les patients dont la tumeur exprimait le PD-L1, le pembrolizumab a démontré une efficacité accrue comparativement à l'ipilimumab chez les patients atteints d'un mélanome à un stade avancé n'ayant jamais reçu l'ipilimumab, et ce, pour tous les paramètres d'efficacité. Par contre, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement chez les patients dont la tumeur n'exprimait pas le PD-L1. Parmi les patients dont l'expression du PD-L1 était évaluable (98 %), 82 % avaient une tumeur exprimant le PD-L1 et 18 % avaient une tumeur n'exprimant pas le PD-L1. Le rapport de risque pour la SSP (données regroupées du pembrolizumab [10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines] par rapport à l'ipilimumab) était de 0,53 (IC à 95 % : 0,43 à 0,65) pour les patients dont la tumeur exprimait le PD-L1 et de 0,73 (IC à 95 % : 0,47 à 1,11) pour les patients dont la tumeur n'exprimait pas le PD-L1. Le rapport de risque relatif à la SG pour les données regroupées du pembrolizumab par rapport à l'ipilimumab était de 0,56 (IC à 95 % : 0,43 à 0,73) pour les patients dont la tumeur exprimait le PD-L1 et de 0,95 (IC à 95 % : 0,56 à 1,62) pour les patients dont la tumeur n'exprimait pas le PD-L1.

Analyse de sous-populations en fonction de la mutation du gène BRAF

Une analyse de sous-groupes de l'étude KEYNOTE-006 a été menée auprès des patients atteints d'un mélanome à gène *BRAF* de type sauvage, des patients atteints d'un mélanome à mutation *BRAF* n'ayant jamais été traités avec un inhibiteur du gène *BRAF* et des patients atteints d'un mélanome à mutation *BRAF* ayant déjà été traités au moyen d'un inhibiteur du gène *BRAF*. Le rapport de risque pour la SSP (données regroupées de KEYTRUDA® [10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines] par rapport à l'ipilimumab) était de 0,57 (IC à 95 % : 0,45 à 0,73) pour les patients atteints d'un mélanome à gène *BRAF* de type sauvage, de 0,50 (IC à 95 % : 0,32 à 0,77) pour les patients atteints d'un mélanome à mutation *BRAF* n'ayant jamais été traités avec un inhibiteur du gène *BRAF* et de 0,73 (IC à 95 % : 0,48 à 1,11) pour les patients atteints d'un mélanome à mutation *BRAF* ayant déjà été traités au moyen d'un inhibiteur du gène *BRAF*. Le rapport de risque relatif à la SG pour les données regroupées de KEYTRUDA® par rapport à l'ipilimumab était de 0,61 (IC à 95 % : 0,46 à 0,82) pour les patients atteints d'un mélanome à gène *BRAF* de type sauvage, de 0,69 (IC à 95 % : 0,33 à 1,45) pour les patients atteints d'un mélanome à mutation *BRAF* n'ayant jamais été traités avec un inhibiteur du gène *BRAF* et de 0,75 (IC à 95 % : 0,45 à 1,26) pour les patients atteints d'un mélanome à mutation *BRAF* ayant déjà été traités au moyen d'un inhibiteur du gène *BRAF*. Le TRG pour les données regroupées de KEYTRUDA® par rapport à l'ipilimumab était de 34 % par rapport à 13 % pour les patients atteints d'un mélanome à gène *BRAF* de type sauvage, de 41 % par rapport à 13 % pour les patients atteints d'un mélanome à mutation *BRAF* n'ayant jamais été traités avec un inhibiteur du gène *BRAF* et de 21 % par rapport à 6 % pour les patients atteints d'un mélanome à mutation *BRAF* ayant déjà été traités au moyen d'un inhibiteur du gène *BRAF*.

KEYNOTE-002 : étude contrôlée menée auprès de patients atteints d'un mélanome et ayant déjà été traités avec l'ipilimumab

L'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA® ont été évaluées dans le cadre de l'étude KEYNOTE-002, une étude multicentrique de phase II avec répartition aléatoire (1:1:1) et contrôlée visant à évaluer le traitement d'un mélanome non résecable ou métastatique chez des patients ayant déjà été traités avec l'ipilimumab et, en présence d'une mutation V600 du gène *BRAF*, avec un inhibiteur du gène *BRAF* ou de la protéine MEK. Les groupes de traitement étaient composés de patients qui recevaient KEYTRUDA® à la dose de 2 mg/kg ou de 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines ou l'une ou l'autre des chimiothérapies suivantes choisies par l'investigateur : la dacarbazine à raison de 1 000 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (26 %), le témozolomide à raison de 200 mg/m² par voie orale une fois par jour pendant 5 jours tous les 28 jours (25 %), le carboplatine à une ASC cible de 6, par voie intraveineuse, en association avec le paclitaxel à raison de 225 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis le carboplatine à une ASC cible de 5 en association avec le paclitaxel à raison de 175 mg/m² toutes les 3 semaines (25 %), le paclitaxel à raison de 175 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (16 %), ou le carboplatine à une ASC cible de 5 ou 6 par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (8 %). La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'indice fonctionnel de l'ECOG (0 vs 1), du taux de lactate-déshydrogénase (normal vs élevé [≥ 110 % LSN]) et de la mutation V600 du gène *BRAF* (type sauvage ou V600E). L'étude portait sur des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique réfractaire à l'ipilimumab dont la progression a été confirmée après au moins deux doses d'ipilimumab (3 mg/kg ou plus); s'ils étaient porteurs d'une mutation V600 du gène *BRAF*, les patients devaient avoir été traités avec un inhibiteur du gène *BRAF* ou de la protéine MEK; leur maladie devait avoir progressé en l'espace de 24 semaines après la dernière dose d'ipilimumab. Les critères d'exclusion de l'étude étaient les suivants : être atteint d'un mélanome uvéal, présenter des métastases cérébrales actives, être atteint d'une maladie auto-immune ou recevoir un traitement immunosuppresseur; avoir des antécédents d'effets indésirables à médiation immunitaire sévères ou potentiellement mortels causés par l'ipilimumab, définis comme tout effet toxique de grade 4 ou tout effet de grade 3 exigeant un traitement avec un corticostéroïde (dose supérieure à 10 mg de prednisone

par jour ou dose équivalente) pendant plus de 12 semaines; avoir des antécédents de réaction d'hypersensibilité sévère à d'autres anticorps monoclonaux; avoir des antécédents de pneumonite ou de maladie pulmonaire interstitielle; avoir le VIH, l'hépatite B ou l'hépatite C.

Les patients ont reçu KEYTRUDA® jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable; jusqu'à ce qu'ils présentent une progression de leur maladie, laquelle était symptomatique, progressait rapidement, nécessitait une intervention urgente, était accompagnée d'une baisse de l'indice fonctionnel ou était confirmée à 4 à 6 semaines par des examens d'imagerie répétés; ou la décision de l'investigateur ou du patient de cesser le traitement. Le statut de la tumeur a été évalué à 12 semaines suivant la répartition aléatoire, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 48 et enfin, toutes les 12 semaines par la suite. Les patients recevant une chimiothérapie qui présentaient une progression de leur maladie évaluée de façon indépendante après la première évaluation prévue de la maladie ont été autorisés à passer au traitement avec KEYTRUDA® et à recevoir une dose de 2 mg/kg ou de 10 mg/kg toutes les 3 semaines à double insu.

Tableau 58 – Caractéristiques initiales dans l'étude KEYNOTE-002

	KEYTRUDA® 2 mg/kg toutes les 3 semaines n = 180	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 181	Chimiothérapie* n = 179
Hommes	58 %	60 %	64 %
Femmes	42 %	40 %	36 %
Âge (médiane)	62	60	63
Âge (intervalle)	15 à 87 ans	27 à 89 ans	27 à 87 ans
Traitements à action générale antérieurs			
Au moins 2	77 %	70 %	74 %
3 ou plus	33 %	34 %	30 %
Indice ECOG			
0	54 %	55 %	55 %
1	44 %	45 %	45 %
Stade M lors de l'admission à l'étude			
M0	1 %	1 %	1 %
M1a	5 %	7 %	8 %
M1b	12 %	9 %	8 %
M1c	82 %	82 %	82 %
Taux de LDH initial			
Normal	56 %	59 %	61 %
Élevé	43 %	40 %	39 %
Mutation du gène <i>BRAF</i>			
type sauvage	76 %	78 %	77 %
mutation V600	24 %	22 %	24 %

* Chimiothérapie : dacarbazine, témozolomide, carboplatine plus paclitaxel, paclitaxel ou carboplatine.

La durée médiane de l'exposition à KEYTRUDA® à raison de 2 mg/kg et de 10 mg/kg toutes les 3 semaines était de 3,7 mois (intervalle : 1 jour à 32,5 mois) et de 4,8 mois (intervalle : 1 jour à 31,8 mois), respectivement. Les données présentées ci-dessous montrent que chez les patients traités avec KEYTRUDA® à raison de 2 mg/kg, 37 % ont été exposés au médicament pendant au moins 6 mois, et 22 % l'ont été pendant au moins 12 mois. Dans le groupe recevant KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg, 41 % des patients ont été exposés au médicament pendant au moins 6 mois, et 28 %, pendant au moins 12 mois.

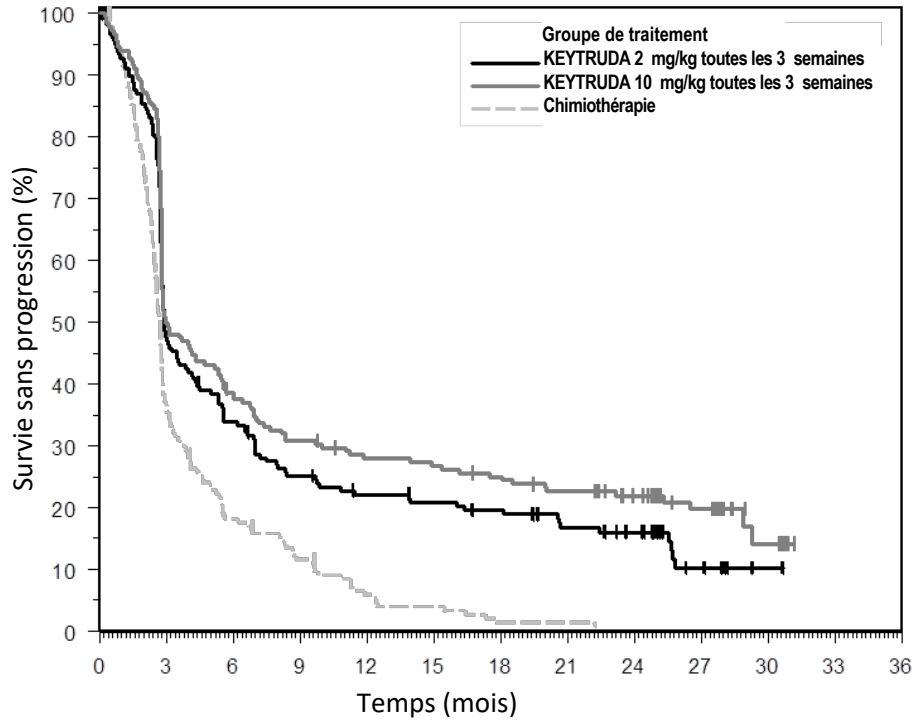
Les coparamètres d'efficacité principaux étaient la survie sans progression (selon l'évaluation ROI réalisée à l'aide de la version 1.1 des critères RECIST) et la survie globale. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient le taux de réponse globale et la durée de la réponse. Le [Tableau 59](#) présente un sommaire des principaux paramètres d'efficacité chez les patients ayant déjà été traités avec l'ipilimumab. Les résultats obtenus dans les deux groupes recevant le pembrolizumab étaient supérieurs à ceux obtenus dans celui recevant la chimiothérapie en ce qui a trait à la survie sans progression. L'analyse définitive de la survie globale, qui n'a pas été ajustée pour tenir compte des effets potentiellement confusionnels du passage au traitement avec KEYTRUDA®, n'a montré aucune différence statistiquement significative entre le pembrolizumab et la chimiothérapie. Parmi les patients répartis au hasard dans le groupe recevant une chimiothérapie, 55 % ont changé de groupe de traitement et ont subséquemment reçu un traitement avec KEYTRUDA®.

Tableau 59 – Réponse au traitement avec KEYTRUDA® à raison de 2 mg/kg ou de 10 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique de l'étude KEYNOTE-002

Paramètre	KEYTRUDA® 2 mg/kg toutes les 3 semaines n = 180	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 181	Chimiothérapie n = 179
SSP[§] selon l'évaluation ROI[¶]			
Nombre (%) de patients présentant un événement	129 (72 %)	126 (70 %)	155 (87 %)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,57 (0,45 à 0,73)	0,50 (0,39 à 0,64)	---
Valeur de p [‡]	< 0,0001	< 0,0001	---
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	2,9 (2,8 à 3,8)	2,9 (2,8 à 4,7)	2,7 (2,5 à 2,8)
Survie globale*			
Nombre (%) de patients présentant un événement	123 (68 %)	117 (65 %)	128 (72 %)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,86 (0,67 à 1,10)	0,74 (0,57 à 0,96)	--
Valeur de p [‡]	0,117	0,011 [#]	--
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	13,4 (11,0 à 16,4)	14,7 (11,3 à 19,5)	11,0 (8,9 à 13,8)
* D'après l'analyse définitive.			
† Rapport de risque (KEYTRUDA® par rapport à la chimiothérapie) basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.			
‡ Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié.			
§ D'après la deuxième analyse provisoire.			
¶ Évaluation ROI = évaluation radiologique et oncologique indépendante réalisée à l'aide de la version 1.1 des critères RECIST.			
# Valeur non significative sur le plan statistique, comparativement à la valeur ajustée pour la multiplicité au seuil de signification de 0,01.			

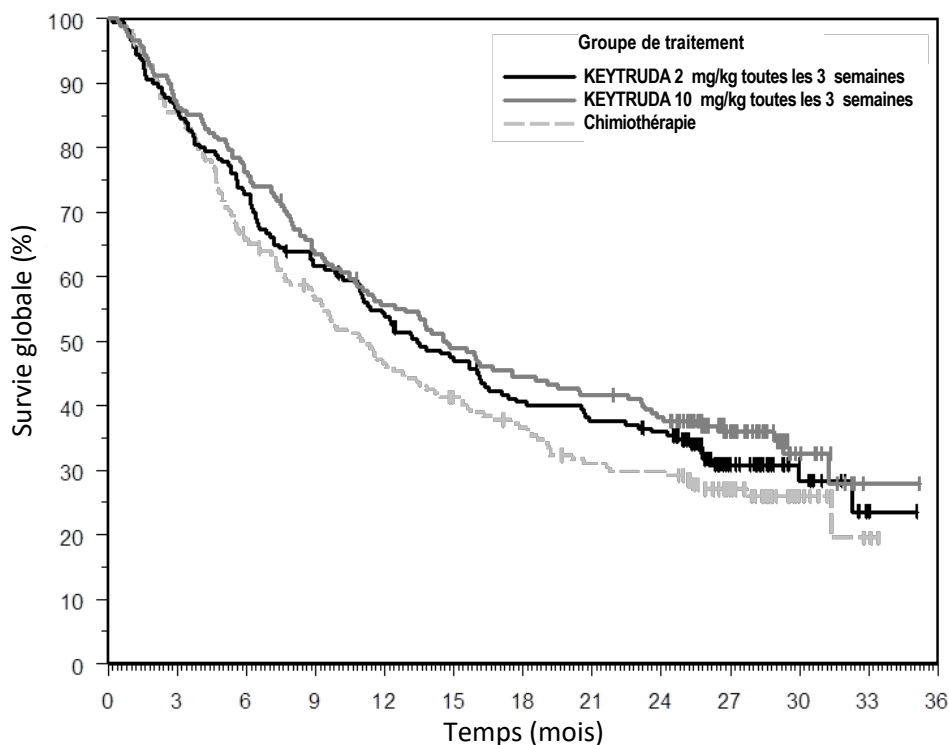
D'après la deuxième analyse provisoire, le TRG était de 21 % (IC à 95 % : 15 à 28), de 25 % (IC à 95 % : 19 à 32) et de 4 % (IC à 95 % : 2 à 9) pour les groupes recevant KEYTRUDA® à raison de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg toutes les 3 semaines et une chimiothérapie, respectivement. Le TRG regroupait 4 (2 %) réponses complètes et 34 (19 %) réponses partielles dans le groupe recevant KEYTRUDA® à raison de 2 mg/kg, 5 (3 %) réponses complètes et 41 (23 %) réponses partielles dans le groupe recevant KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg et 0 (0 %) réponse complète et 8 (4 %) réponses partielles dans le groupe recevant une chimiothérapie.

Figure 3 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (basée sur l'évaluation ROI) par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-002 (population en intention de traiter)



Nombre de patients à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	36
KEYTRUDA 2 mg/kg toutes les 3 semaines	180	59	36	29	19	1	0	0	0	0	0	0
KEYTRUDA 10 mg/kg toutes les 3 semaines	181	69	48	42	30	5	0	0	0	0	0	0
Chimiothérapie	179	31	9	2	1	0	0	0	0	0	0	0

Figure 4 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-002 (population en intention de traiter)



Nombre de patients à risque							
KEYTRUDA 2 mg/kg toutes les 3 semaines	180	131	95	70	61	11	0
KEYTRUDA 10 mg/kg toutes les 3 semaines	181	138	99	79	67	12	0
Chimiothérapie	179	115	80	60	48	9	0

Traitement adjuvant du mélanome

KEYNOTE-716 : étude contrôlée par placebo menée sur le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC ayant subi une résection complète

L'efficacité de KEYTRUDA® a été évaluée au cours de l'étude KEYNOTE-716, une étude multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, menée chez des patients atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC entièrement résecté. Au total, 976 patients ont été répartis de façon aléatoire (1:1) pour recevoir soit KEYTRUDA® à raison de 200 mg soit la dose pédiatrique (pour les enfants âgés de 12 ans et plus) à raison de 2 mg/kg par perfusion intraveineuse (jusqu'à une dose maximale de 200 mg) toutes les 3 semaines (n = 487) ou un placebo (n = 489), pendant une période pouvant aller jusqu'à un an ou jusqu'à constatation d'une récurrence de la maladie ou de l'apparition d'une toxicité intolérable. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du stade T (T3b, T4a et T4b) conformément à la 8^e édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Les patients ne devaient pas avoir été traités auparavant pour un mélanome au-delà d'une résection chirurgicale complète avant leur entrée dans l'étude. Les patients atteints d'une maladie auto-immune évolutive ou d'une affection nécessitant un traitement immuno-suppresseur ou d'un mélanome muqueux ou oculaire ont été exclus de l'étude. Les patients ont subi des examens d'imagerie tous les 6 mois pendant 1 an à partir de la date de la répartition aléatoire, tous les 6 mois de la 2^e à la 4^e année, puis une fois au cours de la 5^e année à partir de la répartition aléatoire ou jusqu'à constatation d'une récurrence de la maladie, selon la première éventualité.

Les caractéristiques initiales des 976 patients étaient : âge médian de 61 ans (intervalle : de 16 à 87 ans, dont 2 adolescents [16 et 17 ans] chacun dans les deux groupes de traitement), 39 % étaient âgés de 65 ans et plus, 60 % étaient des hommes, 93 % présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 et 7 %, de 1. Au total, 64 % des patients étaient atteints d'un mélanome de stade IIB et 35 %, de stade IIC.

Le paramètre d'efficacité principal était la survie sans récurrence (SSR), évaluée par l'investigateur, dans l'ensemble de la population. La SSR est définie comme l'intervalle de temps écoulé de la date de la répartition aléatoire à la date de la première récurrence (métastases locales, régionales ou à distance) ou celle du décès, selon la première occurrence. L'apparition de nouveaux mélanomes primaires n'a pas été prise en compte dans la définition de la SSR.

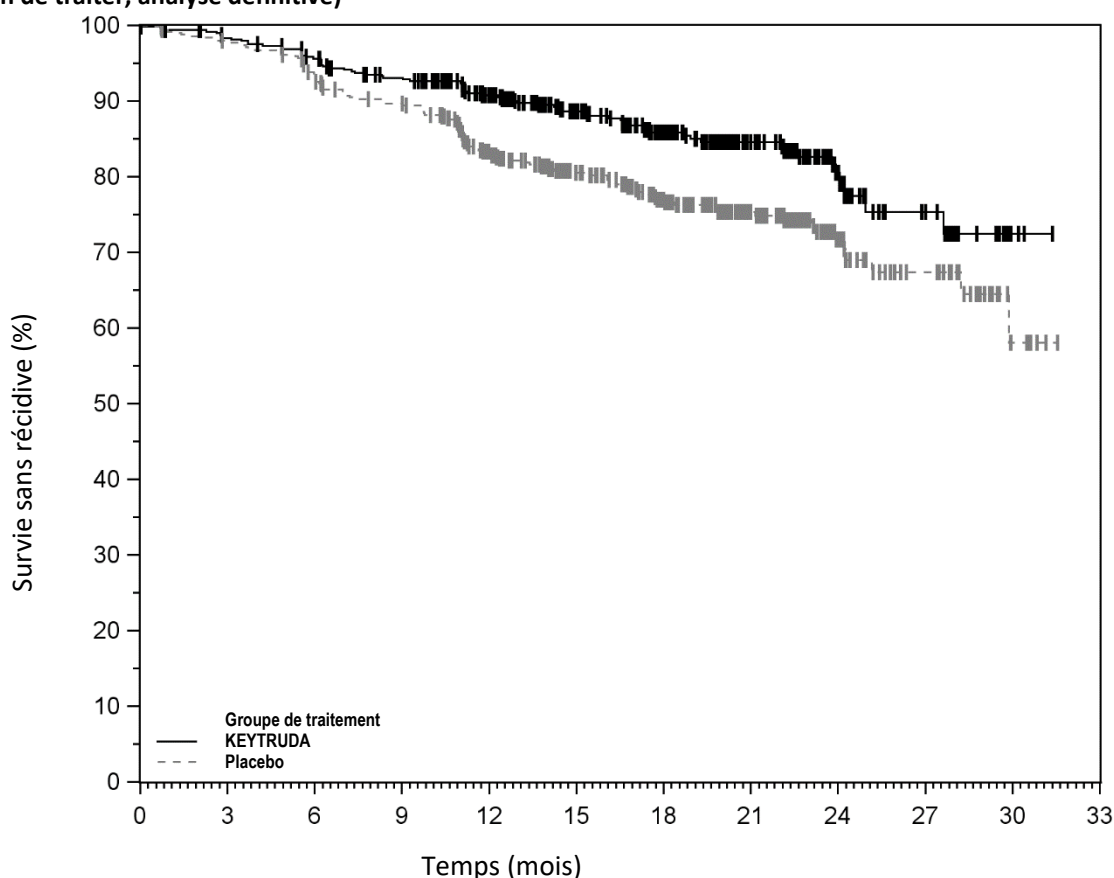
Lors de la première analyse provisoire prédéterminée, avec une durée médiane de suivi de 14,3 mois, l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSR chez les patients qui avaient été répartis de façon aléatoire dans le groupe de traitement recevant le pembrolizumab comparativement à ceux du groupe placebo. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le [Tableau 60](#).

Tableau 60 – Résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-716

Paramètre	KEYTRUDA 200 mg toutes les 3 semaines n = 487	Placebo n = 489
SSR		
Nombre (%) de patients présentant un événement	54 (11 %)	82 (17 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	NA (22,6, NA)	NA (NA, NA)
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,65 (0,46; 0,92)	
Valeur de p (test logarithmique par rangs)†	0,00658‡	
* Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox. † La valeur de p unilatérale (basée sur le test logarithmique) est stratifiée par stade T (T3b vs T4a vs T4b) du mélanome. ‡ La valeur de p est comparée avec 0,0101 de la valeur alpha allouée pour cette analyse provisoire. NA = non atteint		

Une analyse modifiée définitive prédéterminée de la SSR a été réalisée avec une durée médiane de suivi de 20,5 mois (intervalle : de 4,6 à 32,7 mois). Au moment de cette analyse, le rapport de risque était de 0,61 (IC à 95 % : de 0,45 à 0,82). La [Figure 5](#) présente la courbe de Kaplan-Meier pour l'analyse définitive prédéterminée de la SSR.

Figure 5 – Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans récurrence dans l'étude KEYNOTE-716 (population en intention de traiter, analyse définitive)



Nombre de patients à risque		Temps (mois)											
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
KEYTRUDA	487	471	454	432	369	300	229	149	60	28	3	0	0
Placebo	489	476	451	425	352	273	213	151	63	34	6	0	0

KEYNOTE-054 : étude contrôlée par placebo menée sur le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome de stade III ayant subi une résection complète

L'efficacité de KEYTRUDA® a été évaluée au cours de l'étude KEYNOTE-054, une étude multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, menée chez des patients atteints d'un mélanome de stade IIIA (métastases dans les ganglions lymphatiques > 1 mm), IIIB ou IIIC complètement réséqué. Au total, 1 019 patients ont été répartis de façon aléatoire (1:1) pour recevoir KEYTRUDA®, à raison de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 514) ou un placebo (n = 505), pendant une période pouvant aller jusqu'à un an ou jusqu'à constatation d'une récurrence de la maladie ou de l'apparition d'une toxicité intolérable. Le protocole de l'étude comprenait la réinstauration du traitement avec KEYTRUDA® dans les cas de récurrence subséquents de la maladie survenant > 6 mois après terminé le traitement adjuvant d'une durée d'un an. La répartition aléatoire a été stratifiée conformément à la 7^e édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), au stade (IIIA vs IIIB vs IIIC avec 1 à 3 ganglions lymphatiques atteints vs IIIC ≥ 4 ganglions lymphatiques atteints) et à la région géographique (Amérique du Nord, pays européens, Australie et d'autres pays, selon le cas). Les patients devaient avoir subi une dissection complète des ganglions lymphatiques et, si besoin, une radiothérapie dans les 13 semaines précédant l'instauration

du traitement. Les patients atteints d'une maladie auto-immune évolutive ou d'une affection nécessitant un traitement immuno-suppresseur ou d'un mélanome muqueux ou oculaire ont été exclus de l'étude.

Les patients ont subi des examens d'imagerie toutes les 12 semaines après la première dose de KEYTRUDA® pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois de la 3^e à la 5^e année, puis chaque année subséquemment.

Tableau 61 – Caractéristiques initiales dans l'étude KEYNOTE-054

	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 514	Placebo n = 505
Hommes	63 %	60 %
Femmes	37 %	40 %
Âge (médiane)	54 ans	54 ans
Âge (intervalle)	19 à 88 ans	19 à 83 ans
Âge (≥ 65)	24 %	25 %
Indice ECOG		
0	94 %	94 %
1	6 %	6 %
Stade		
IIIA (> 1 mm)	16 %	16 %
IIIB	46 %	46 %
IIIC (1 à 3 ganglions lymphatiques atteints)	18 %	18 %
IIIC (≥ 4 ganglions lymphatiques atteints)	20 %	20 %
Statut du gène <i>BRAF</i>		
Mutation détectée	48 %	52 %
Mutation non détectée	45 %	42 %
Inconnu	7 %	6 %
Statut PD-L1*		
Positif	83 %	84 %
Négatif	11 %	11 %
Inconnu	5 %	5 %
* Les tumeurs exprimant le PD-L1 étaient évaluées au moyen d'un test d'immunohistochimie. Les résultats étaient indiqués comme suit : positifs (≥ 1 % PD-L1), négatifs (< 1 % PD-L1) ou niveau d'expression inconnu (PD-L1 indéterminé).		

La durée médiane de l'exposition à KEYTRUDA® était de 11,7 mois (intervalle : de 1 jour à 21 mois).

Les paramètres d'efficacité principaux étaient la survie sans récurrence (SSR), évaluée par l'investigateur, dans la population en intention de traiter et dans le sous-groupe de patients atteints de tumeurs exprimant le PD-L1. La SSR est définie comme l'intervalle entre la date de la répartition aléatoire et la date de la première récurrence (métastases locales, régionales ou à distance) ou celle du décès, selon la première occurrence. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient la survie sans métastases à distance (SSMD) et la SG dans la population en intention de traiter et dans le sous-groupe de patients atteints de tumeurs exprimant le PD-L1. Lors de l'analyse provisoire prédéterminée, l'étude a démontré une amélioration de la survie sans récurrence (SSR) statistiquement significative après un suivi médian de 16,0 mois chez les patients qui avaient été répartis de façon aléatoire dans le groupe de traitement recevant KEYTRUDA® comparativement à ceux du groupe placebo. Une analyse prédéterminée de la SSMD a été menée après

un suivi d'une durée médiane de 45,5 mois. La SG n'a pas été formellement évaluée au moment de cette analyse. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le [Tableau 62](#) et la [Figure 6](#).

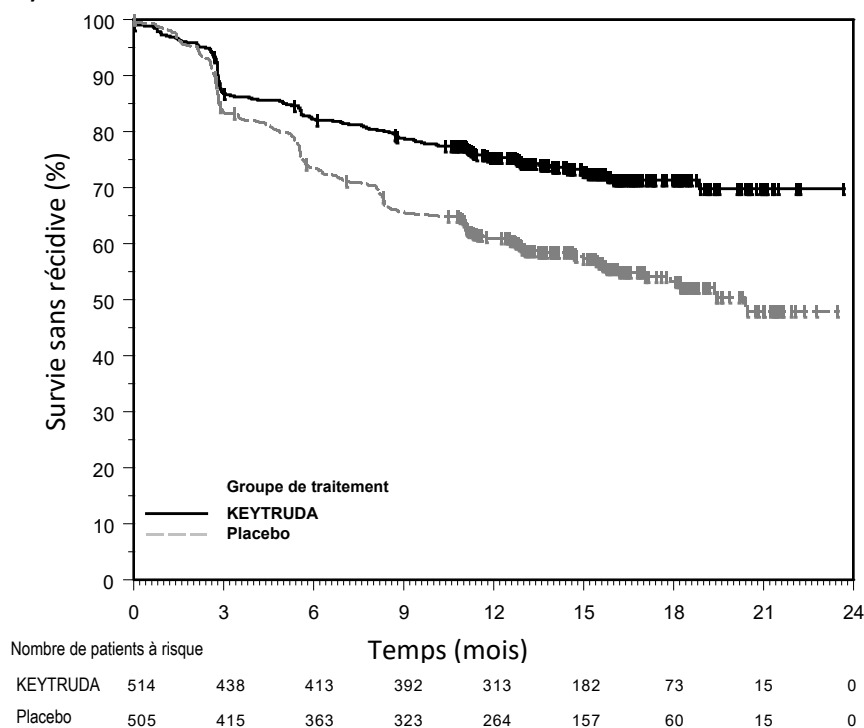
Tableau 62 – Résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-054

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 514	Placebo n = 505
SSR*		
Nombre (%) de patients présentant un événement	135 (26 %)	216 (43 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	NA	20,4 (16,2, NA)
Rapport de risque [†] (IC à 98 %)	0,57 (0,43, 0,74)	
Valeur de p	< 0,0001 [‡]	
SSR à 6 mois	82 %	73 %
SSR à 12 mois	75 %	61 %
SSMD[§]		
Nombre (%) de patients présentant un événement	173 (34 %)	245 (49 %)
Taux de SSMD à 42 mois	65 %	49 %
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	NA	40,0 (27,7, NA)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,60 (0,49, 0,73)	
Valeur de p (test logarithmique par rangs stratifié)	< 0,0001 [¶]	
<p>* Lors de l'analyse provisoire prédéterminée. [†] Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox. [‡] La valeur de p (basée sur le test logarithmique par rangs stratifié) est comparée avec 0,014 de la valeur alpha allouée pour cette analyse provisoire. [§] Lors de l'analyse de la SSMD. [¶] La valeur de p (basée sur le test logarithmique par rangs stratifié) est comparée avec 0,014 de la valeur alpha allouée pour cette analyse provisoire. NA = non atteinte</p>		

Pour les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1, le RR pour la SSR (KEYTRUDA® vs placebo) était de 0,54 (IC à 95 % : de 0,42 à 0,69). Le bienfait sur le plan de la SSR procuré par KEYTRUDA® comparativement au placebo a été observé, peu importe le statut d'expression du PD-L1 de la tumeur ou le statut mutationnel du gène *BRAF*.

Pour les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1, le RR pour la SSMD (KEYTRUDA® vs placebo) était de 0,61 (IC à 95 % : de 0,49 à 0,76). Le bienfait sur le plan de la SSMD procuré par KEYTRUDA® comparativement au placebo a été observé, peu importe le statut d'expression du PD-L1 de la tumeur ou le statut mutationnel du gène *BRAF*.

Figure 6 – Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans récurrence dans l'étude KEYNOTE-054 (population en intention de traiter)



Cancer du poumon non à petites cellules

KEYNOTE-024 : étude contrôlée menée auprès de patients atteints d'un CPNPC n'ayant jamais été traités

L'efficacité de KEYTRUDA® pour cette indication a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte, contrôlée et avec répartition aléatoire (KEYNOTE-024). Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : être atteint d'un CPNPC métastatique, être atteint d'une tumeur exprimant le PD-L1 par un pourcentage de cellules tumorales (PCT) $\geq 50\%$, lequel doit être déterminé par un test d'immunohistochimie (PD-L1 IHC 22C3 PharmDx*), n'avoir reçu aucun traitement à action générale contre un CPNPC métastatique. Les patients présentant des aberrations génomiques tumorales du gène *EGFR* ou *ALK*, les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement à action générale dans les deux dernières années, les patients atteints d'une maladie ayant nécessité une immunosuppression, ainsi que ceux qui avaient déjà reçu plus de 30 Gy de radiation thoracique dans les 26 dernières semaines ont été exclus de l'étude. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'indice de performance de l'ECOG (0 vs 1), de l'histologie (épidermoïde vs non épidermoïde) et de la région géographique (Asie orientale vs autre que l'Asie orientale). Les patients ont été répartis au hasard (rapport 1:1) pour recevoir KEYTRUDA® à raison de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 154) ou le choix de l'investigateur parmi l'un ou l'autre des schémas de chimiothérapie à base de platine suivants (n = 151) :

- le pémétréxed à raison de 500 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec le carboplatine à une ASC cible de 5 à 6 mg/mL/min toutes les 3 semaines, au jour 1 et sur 4 à 6 cycles, suivis de l'administration optionnelle de pémétréxed à raison de 500 mg/m² toutes les 3 semaines pour les patients présentant un type histologique non épidermoïde;
- le pémétréxed à raison de 500 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec le cisplatine à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines, au jour 1 et sur 4 à 6 cycles, suivis de l'administration

optionnelle de pémétréxed à raison de 500 mg/m² toutes les 3 semaines pour les patients présentant un type histologique non épidermoïde;

- la gemcitabine à raison de 1 250 mg/m² aux jours 1 et 8 en association avec le cisplatine à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines, au jour 1 et sur 4 à 6 cycles;
- la gemcitabine à raison de 1 250 mg/m² aux jours 1 et 8, en association avec le carboplatine à une ASC cible de 5 à 6 mg/mL/min toutes les 3 semaines, au jour 1 et sur 4 à 6 cycles;
- le paclitaxel à raison de 200 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec le carboplatine à une ASC cible de 5 à 6 mg/mL/min toutes les 3 semaines, au jour 1 et sur 4 à 6 cycles, suivis de l'administration optionnelle d'un traitement d'entretien à base de pémétréxed (type histologique non épidermoïde).

Le traitement avec KEYTRUDA® s'est poursuivi jusqu'à confirmation de la progression de la maladie par un comité indépendant d'évaluation des réponses radiologiques, conformément aux critères RECIST 1.1, ou jusqu'à la survenue d'une toxicité intolérable. Les patients cliniquement stables et qui, selon l'investigateur, étaient susceptibles de tirer profit du traitement, pouvaient continuer à recevoir KEYTRUDA® malgré une progression de leur maladie. Les patients qui ne présentaient aucune progression de leur maladie ont été traités pendant une période maximale de 24 mois ou ont reçu 35 administrations (selon l'éventualité la plus tardive). Les patients qui présentaient une progression subséquente de leur maladie pouvaient être traités de nouveau durant une période additionnelle maximale de un an. Les patients recevant la chimiothérapie qui présentaient une progression de la maladie évaluée de façon indépendante ont été autorisés à passer au traitement avec KEYTRUDA®.

Tableau 63 – Caractéristiques initiales dans l'étude KEYNOTE-024

	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 154	Chimiothérapie n = 151
Hommes	60 %	63 %
Femmes	40 %	37 %
Âge (médiane)	65	66
Âge (intervalle)	33 à 90 ans	38 à 85 ans
Indice ECOG		
0	35 %	35 %
1	64 %	65 %
2	1 %	0 %
Région géographique		
Asie orientale	14 %	13 %
Autre que l'Asie orientale	86 %	87 %
Type histologique du cancer		
Épidermoïde	19 %	18 %
Non épidermoïde	81 %	82 %
Stade du cancer lors de l'admission à l'étude		
IIIB	1 %	1 %
IV	99 %	99 %

La durée médiane de l'exposition était de 7,0 mois (intervalle : 1 jour à 18,7 mois) dans le groupe recevant KEYTRUDA® et de 3,5 mois (intervalle : 1 jour à 16,8 mois) dans le groupe recevant une chimiothérapie.

Le paramètre d'efficacité principal était la survie sans progression (SSP), obtenue au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1. Le statut tumoral était évalué toutes les 9 semaines. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO) [obtenus au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1]. Le [Tableau 64](#) résume les principaux paramètres d'efficacité pour l'ensemble de la population en intention de traiter (IT).

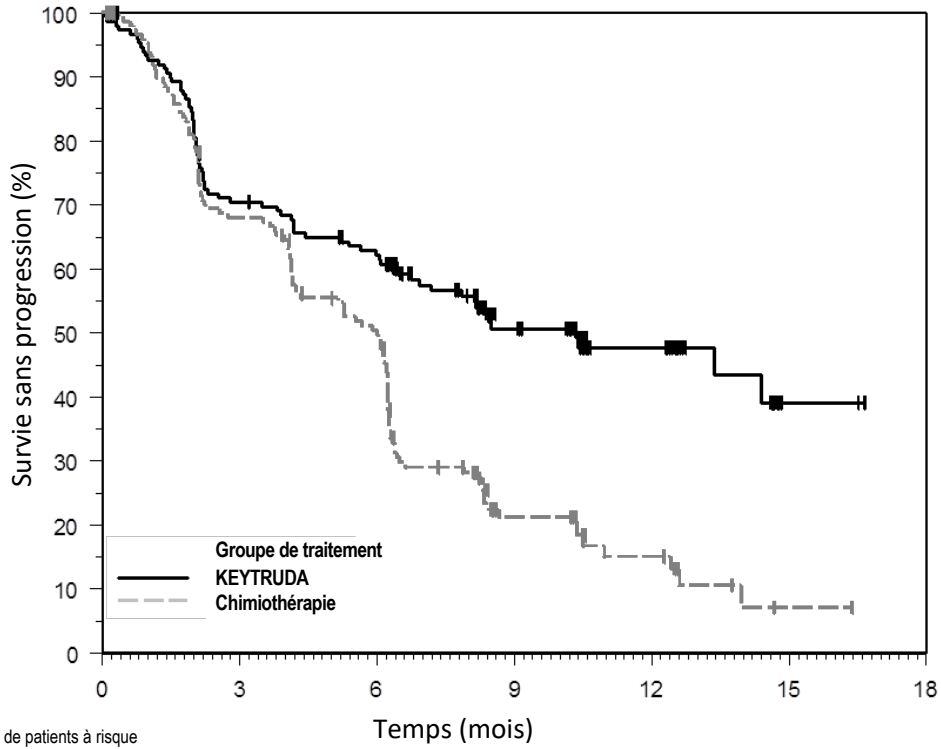
Tableau 64 – Résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-024

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 154	Chimiothérapie n = 151
Paramètre d'efficacité principal SSP*		
Nombre (%) de patients présentant un événement	73 (47 %)	116 (77 %)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,50 (0,37 à 0,68)	---
Valeur de p [‡]	< 0,001	---
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	10,3 (6,7 à N.D.)	6,0 (4,2 à 6,2)
Principal paramètre d'efficacité secondaire SG		
Nombre (%) de patients présentant un événement	44 (29 %)	64 (42 %)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,60 (0,41 à 0,89)	---
Valeur de p [‡]	0,005	---
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	Non atteinte (N.D. à N.D.)	Non atteinte (9,4 à N.D.)
Paramètre d'efficacité secondaire Taux de réponse objective*		
TRO (%) [IC à 95 %]	45 % (37 à 53)	28 % (21 à 36)
Réponse complète (%)	4 %	1 %
Réponse partielle (%)	41 %	27 %
* Valeurs obtenues au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1.		
† Rapport de risque (KEYTRUDA® par rapport à la chimiothérapie) basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.		
‡ Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié.		
N.D. = non disponible		

Lors des analyses exploratoires de sous-groupes, une survie réduite a été observée chez les femmes traitées avec KEYTRUDA®, comparativement aux femmes recevant une chimiothérapie, de même que chez les patients n'ayant jamais fumé. Chez les femmes, le RR pour la SSP était de 0,75 (IC à 95 % : 0,46 à 1,21) et le RR pour la SG était de 0,95 (IC à 95 % : 0,50 à 1,83). Chez les patients n'ayant jamais fumé, le RR pour la SSP était de 0,90 (IC à 95 % : 0,11 à 7,59) et le RR pour la SG était de 1,69 (IC à 95 % : 0,19 à 15,25).

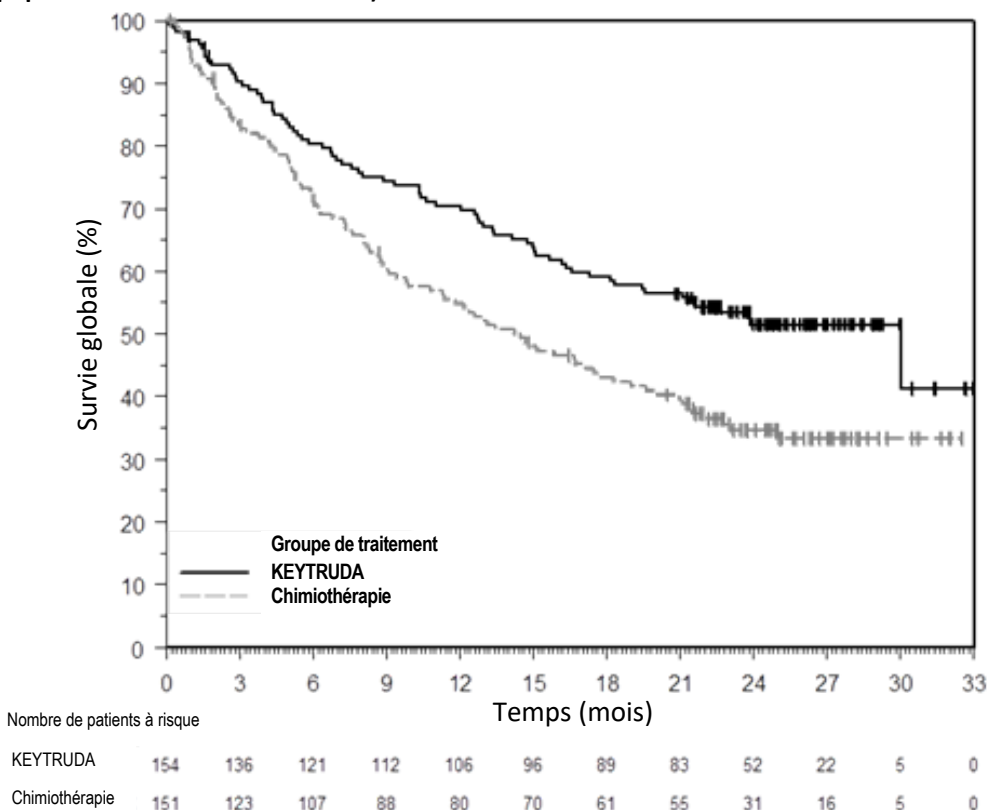
L'analyse définitive de la SG a été effectuée après un suivi d'une durée médiane de 25 mois et après que 169 patients aient présenté un événement (73 dans le groupe recevant KEYTRUDA® et 96 dans le groupe recevant une chimiothérapie). La durée médiane de la SG était de 30,0 mois (IC à 95 % : 18,3 à valeur non disponible) dans le groupe recevant KEYTRUDA® et de 14,2 mois (IC à 95 % : 9,8 à 19,0) dans le groupe recevant une chimiothérapie. Le RR pour la SG était de 0,63 (IC à 95 % : 0,47 à 0,86) [voir la [Figure 8](#)].

Figure 7 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression, par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-024 (population en intention de traiter)



Nombre de patients à risque		Temps (mois)						
	0	3	6	9	12	15	18	
KEYTRUDA	154	104	89	44	22	3	1	
Chimiothérapie	151	99	70	18	9	1	0	

Figure 8 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale, par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-024 (population en intention de traiter)



KEYNOTE-042 : étude contrôlée menée auprès de patients atteints d'un CPNPC n'ayant jamais été traités

L'efficacité de KEYTRUDA® pour cette indication a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, contrôlée et avec répartition aléatoire (KEYNOTE-042) menée auprès de 1 274 patients atteints d'un CPNPC métastatique ou de stade III qui n'étaient pas candidats à une résection chirurgicale ou à une chimioradiothérapie définitive. Seuls les patients dont les tumeurs exprimaient le PD-L1 (PCT ≥ 1 %), tel que déterminé par un test d'immunohistochimie (PD-L1 IHC 22C3 PharmDx), et qui n'avaient reçu aucun traitement à action générale contre un CPNPC métastatique étaient admissibles. Les patients présentant des aberrations génomiques tumorales du gène *EGFR* ou *ALK*, les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement à action générale dans les deux dernières années, les patients atteints d'une maladie ayant nécessité une immunosuppression, ainsi que ceux qui avaient déjà reçu plus de 30 Gy de radiation thoracique dans les 26 dernières semaines ont été exclus de l'étude. Les patients ont été répartis au hasard (rapport 1:1) pour recevoir KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 637) ou, au choix de l'investigateur, l'un ou l'autre des schémas de chimiothérapie à base de platine suivants (n = 637; incluant le pémétréxed en association avec le carboplatine ou le paclitaxel en association avec le carboplatine. Les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde pouvaient recevoir un traitement d'entretien à base de pémétréxed). Le traitement avec KEYTRUDA® s'est poursuivi jusqu'à la survenue d'une toxicité intolérable ou jusqu'à confirmation de la progression de la maladie. Les patients cliniquement stables et qui, selon l'investigateur, étaient susceptibles de tirer profit du traitement, pouvaient continuer à recevoir KEYTRUDA® malgré une progression de leur maladie. Les patients qui ne présentaient aucune progression de leur maladie ont été traités pendant une période maximale de 24 mois. Les patients qui présentaient une progression subséquente de leur maladie pouvaient être traités

de nouveau durant une période additionnelle maximale de un an. Le statut de la tumeur a été évalué toutes les 9 semaines durant les 45 premières semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Les caractéristiques initiales des 1 274 patients de l'étude KEYNOTE-042 étaient les suivantes : l'âge médian était de 63 ans (45 % des sujets étaient âgés d'au moins 65 ans), 71 % des patients étaient des hommes, 64 % étaient de race blanche, 30 % asiatique, 19 % hispanique ou latino-américaine, et 31 % et 69 % présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 et 1, respectivement. Trente-neuf pour cent des patients présentaient une histologie de type épidermoïde et 61 %, de type non épidermoïde, 13 % étaient au stade M0 et 87 %, au stade M1, et 6 % présentaient des métastases cérébrales traitées. Au total, 47 % des patients avaient un PCT \geq 50 % alors que 53 % des patients avaient un PCT de 1 à 49 %.

Le paramètre d'efficacité principal était la survie globale (SG). Les paramètres d'efficacité secondaires étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale (TRG) [obtenus au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1]. Le [Tableau 65](#) résume les principaux paramètres d'efficacité pour l'ensemble de la population en intention de traiter (IT) [PCT \geq 1 %].

Tableau 65 – Résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-042 (PCT exprimant le PD-L1 \geq 1 %)

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines (n = 637)	Chimiothérapie (n = 637)
Paramètre d'efficacité principal SG		
Nombre (%) de patients présentant un événement	422 (66 %)	481 (76 %)
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,82 (0,71 à 0,93)	
Valeur de p [†]	0,0013	
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	16,4 (14,0 à 19,7)	12,1 (11,3 à 13,3)
Paramètre d'efficacité secondaire SSP[‡]		
Nombre (%) de patients présentant un événement	532 (84 %)	541 (85 %)
Rapport de risque* [§] (IC à 95 %)	1,06 (0,93 à 1,19)	
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	5,4 (4,3 à 6,2)	6,6 (6,3 à 7,3)
Paramètre d'efficacité secondaire taux de réponse globale[‡]		
TRG [§] (%) [IC à 95 %]	27 % (24 à 31)	27 % (23 à 30)
Réponse complète (%)	0,5 %	0,5 %
Réponse partielle (%)	27 %	26 %
* Rapport de risque (KEYTRUDA® par rapport à la chimiothérapie) basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox. [†] Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié. [‡] Valeurs obtenues au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1. [§] La signification statistique n'a pas été évaluée en raison de la procédure d'analyse séquentielle pour les paramètres d'efficacité secondaires.		

Les résultats de l'analyse en fonction de l'expression positive du PD-L1 (définie par un PCT \geq 50 % et un PCT = 1 à 49 %) sont présentés dans le [Tableau 66](#).

Tableau 66 – Résultats d'efficacité en fonction de l'expression du PD-L1 de l'étude KEYNOTE-042

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines (n = 299)	Chimiothérapie (n = 300)	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines (n = 338)	Chimiothérapie (n = 337)
SG	PCT ≥ 50 %		PCT = 1 à 49 %	
Nombre (%) de patients présentant un événement	180 (60 %)	220 (73 %)	242 (72 %)	261 (77 %)
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,70 (0,58 à 0,86)		0,91 (0,77 à 1,09)	
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	20,0 (15,9 à 24,2)	12,2 (10,4 à 14,6)	13,4 (10,7 à 16,9)	12,1 (11,0 à 14,0)

* Rapport de risque (KEYTRUDA® par rapport à la chimiothérapie) basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.

Figure 9 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-042 (PCT ≥ 1 %, population en intention de traiter)

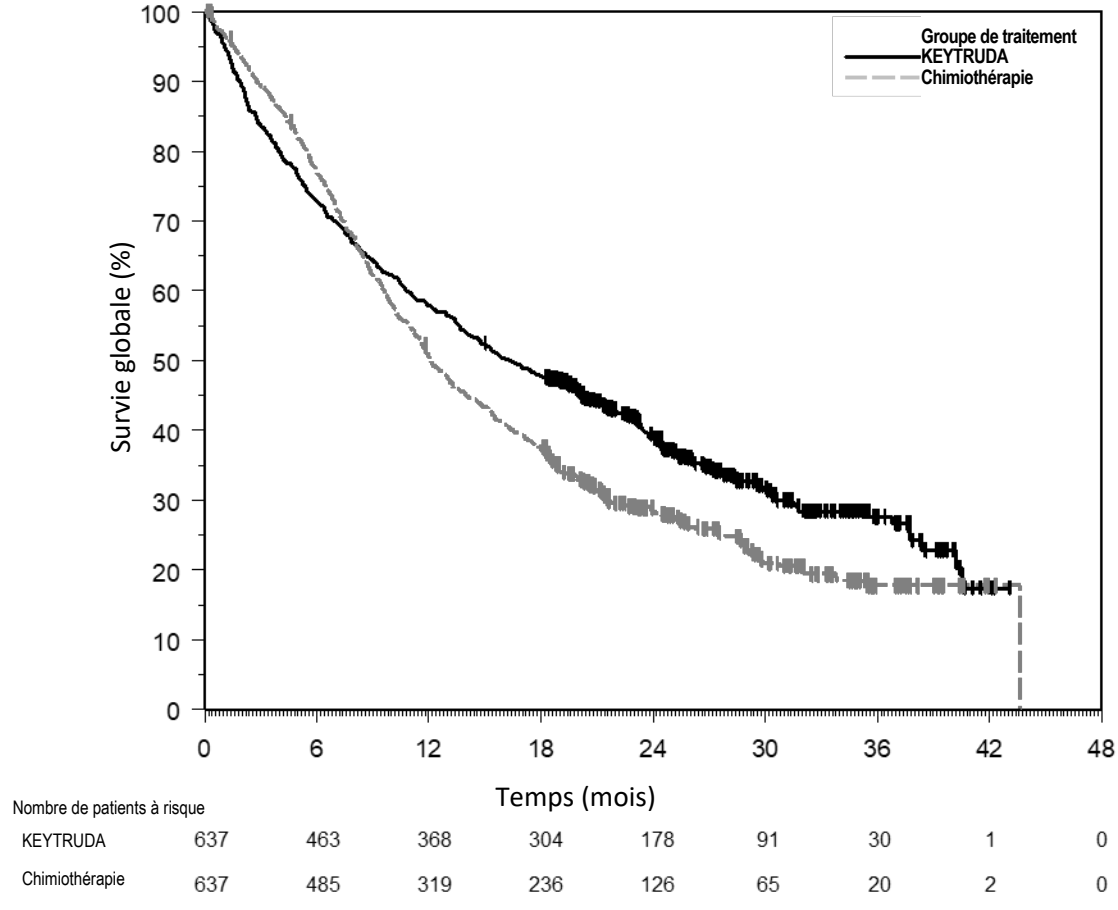
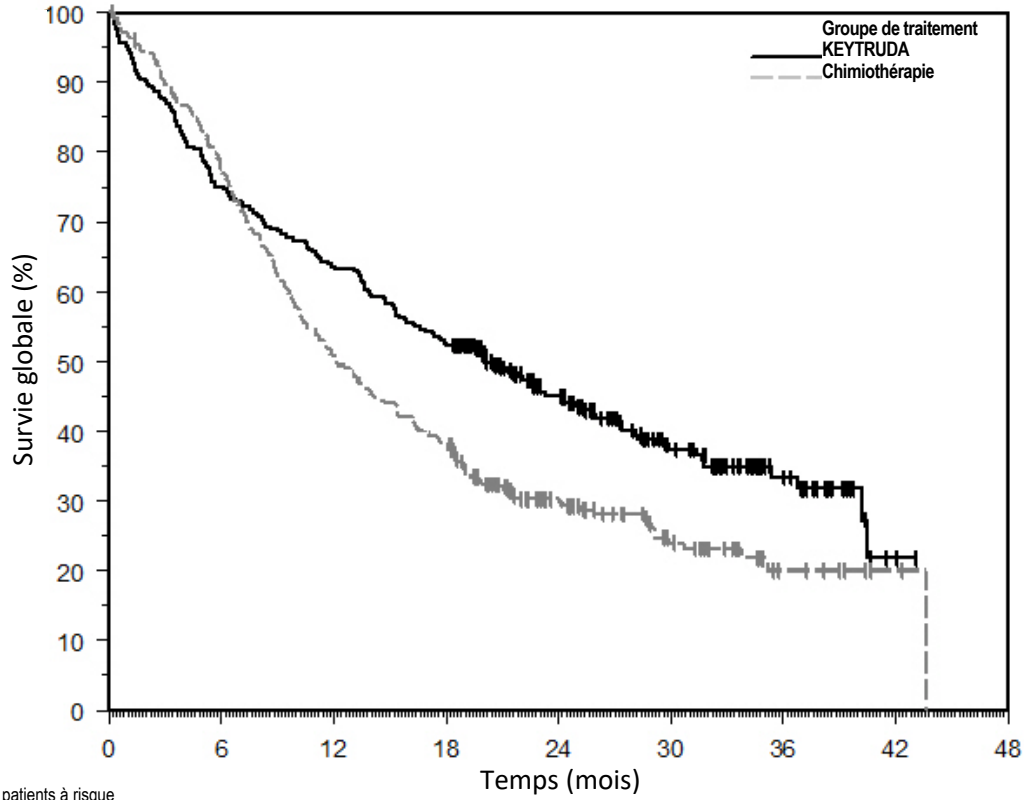


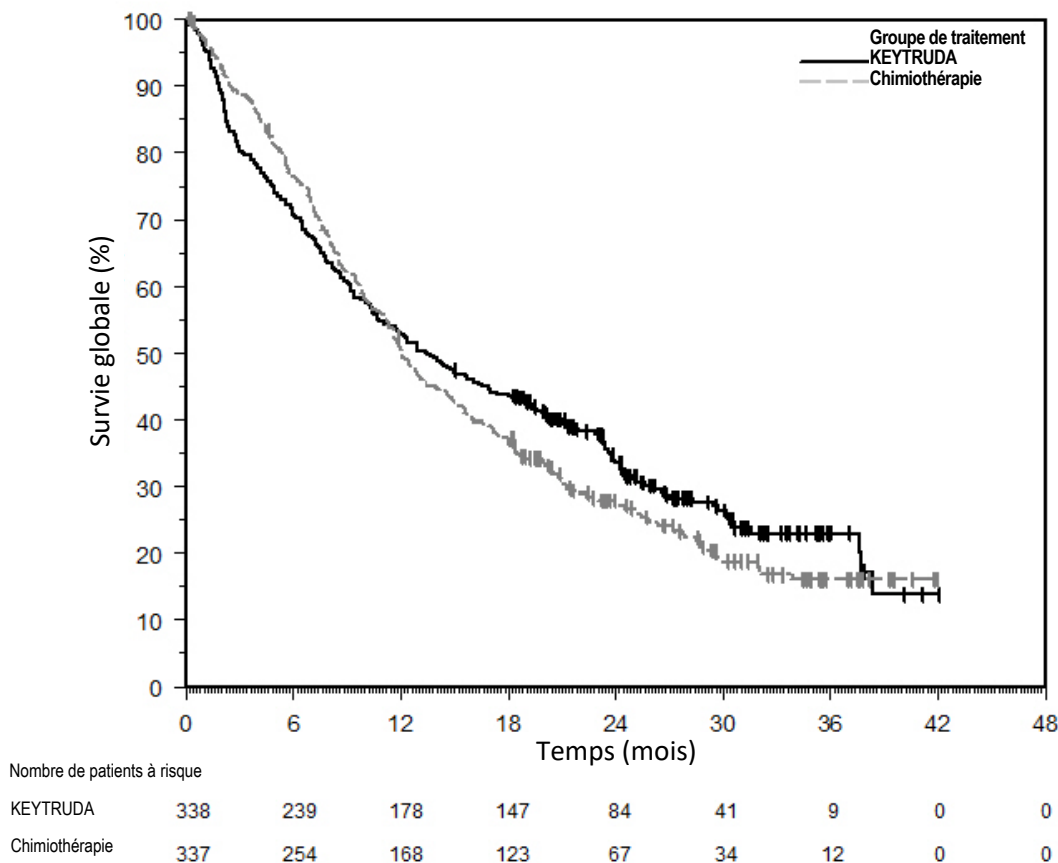
Figure 10 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-042 (PCT ≥ 50 %, population en intention de traiter)



Nombre de patients à risque

KEYTRUDA	299	224	190	157	94	50	21	1	0
Chimiothérapie	300	231	151	113	59	31	8	2	0

Figure 11 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-042 (PCT = 1 à 49 %, population en intention de traiter)



KEYNOTE-189 : étude contrôlée portant sur un traitement d'association administré à des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde n'ayant jamais été traités

L'efficacité de KEYTRUDA® administré en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine a été évaluée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-189, une étude multicentrique menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif. Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : être atteint d'un CPNPC non épidermoïde métastatique, n'avoir reçu aucun traitement à action générale contre un CPNPC métastatique et ne présenter aucune aberration génomique tumorale du gène *EGFR* ou *ALK*. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement à action générale dans les deux dernières années, les patients atteints d'une maladie ayant nécessité une immunosuppression, ainsi que ceux qui avaient déjà reçu plus de 30 Gy de radiation thoracique dans les 26 dernières semaines ont été exclus de l'étude. Les patients ont été répartis au hasard (rapport 2:1) pour recevoir l'un des schémas thérapeutiques suivants :

- KEYTRUDA® à raison de 200 mg + pémétréxed à raison de 500 mg/m² et une chimiothérapie, au choix de l'investigateur, à base de cisplatine à raison de 75 mg/m² ou de carboplatine à une ASC cible de 5 mg/mL/min par voie intraveineuse toutes les 3 semaines sur 4 cycles, suivis de l'administration de KEYTRUDA® à raison de 200 mg et de pémétréxed à raison de 500 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines.

- Placebo + pémétréxed à raison de 500 mg/m² et, au choix de l'investigateur, du cisplatine à raison de 75 mg/m² ou du carboplatine à une ASC cible de 5 mg/mL/min par voie intraveineuse toutes les 3 semaines sur 4 cycles, suivis de l'administration du placebo et du pémétréxed à raison de 500 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines.

Le traitement avec KEYTRUDA® s'est poursuivi jusqu'à confirmation de la progression de la maladie par l'investigateur, conformément aux critères RECIST 1.1, jusqu'à la survenue d'une toxicité intolérable ou pendant un maximum de 24 mois. Les patients cliniquement stables et qui, selon l'investigateur, étaient susceptibles de tirer profit du traitement, pouvaient continuer à recevoir KEYTRUDA® malgré une progression de leur maladie, conformément aux critères RECIST 1.1. et à la suite d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, ou après l'abandon du traitement avec le pémétréxed. Les patients qui présentaient une progression subséquente de leur maladie après avoir été traités pendant 2 ans ou après avoir obtenu une réponse complète pouvaient être traités de nouveau avec KEYTRUDA® durant une période additionnelle maximale de un an. Le statut de la tumeur a été évalué à 6 et à 12 semaines, puis toutes les 9 semaines par la suite. Les patients recevant un placebo ainsi qu'une chimiothérapie et qui présentaient une progression de leur maladie évaluée de façon indépendante ont eu la possibilité d'être traités avec KEYTRUDA® en monothérapie.

Un total de 67 patients dans le groupe placebo + chimiothérapie ont changé de groupe de traitement pour recevoir KEYTRUDA® en monothérapie dès la constatation d'une progression de la maladie et 18 autres patients ont suivi une thérapie inhibant le point de contrôle immunitaire comme traitement subséquent.

Tableau 67 – Caractéristiques initiales de l'étude KEYNOTE-189

	KEYTRUDA® + pémétréxed + chimiothérapie à base de platine n = 410	Placebo + pémétréxed + chimiothérapie à base de platine n = 206
Hommes	62 %	53 %
Femmes	38 %	47 %
Âge (médiane)	65 ans	63,5 ans
Âge (intervalle)	34 à 84 ans	34 à 84 ans
Indice ECOG		
0	45 %	39 %
1	54 %	61 %
2	< 1 %	0 %
Région géographique		
Asie orientale	1 %	3 %
Autre que l'Asie orientale	99 %	97 %
Statut PD-L1		
< 1 %	31 %	31 %
≥ 1 %	63 %	62 %
Non évaluable	6 %	7 %
Métastases cérébrales (traitées ou non) au départ		
Oui	18 %	17 %
Non	82 %	83 %
Chimiothérapie à base de platine		
Cisplatine	28 %	28 %
Carboplatine	72 %	72 %

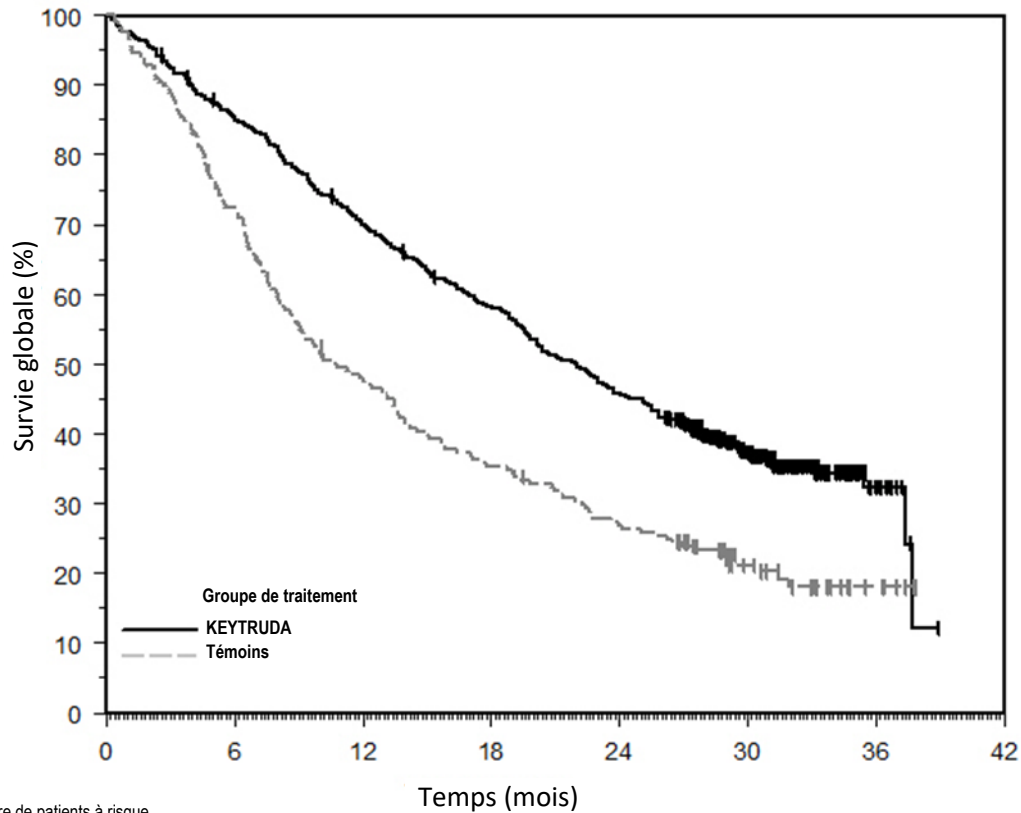
Les paramètres d'efficacité principaux étaient la SG et la SSP (obtenus au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1). Les paramètres d'efficacité secondaires étaient le TRG et la durée de la réponse (obtenus au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1). La durée médiane du suivi était de 10,5 mois (écart : 0,2 à 20,4 mois). Le [Tableau 68](#) résume les principaux paramètres d'efficacité de l'analyse provisoire.

Tableau 68 – Réponse au traitement avec KEYTRUDA®, le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine chez les patients de l'étude KEYNOTE-189 atteints d'un CPNPC non épidermoïde

Paramètre	KEYTRUDA® + pémétréxed + chimiothérapie à base de platine n = 410	Placebo + pémétréxed + chimiothérapie à base de platine n = 206
Paramètre d'efficacité principal SG		
Nombre (%) de patients présentant un événement	127 (31 %)	108 (52 %)
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,49 (0,38 à 0,64)	
Valeur de p [†]	< 0,00001	
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	Non atteinte (N.D. à N.D.)	11,3 (8,7 à 15,1)
Taux de SG à 6 mois (%)	85 %	72 %
Taux de SG à 9 mois (%)	78 %	56 %
Paramètre d'efficacité principal SSP		
Nombre (%) de patients présentant un événement	245 (60 %)	166 (81 %)
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,52 (0,43 à 0,64)	
Valeur de p [†]	< 0,00001	
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	8,8 (7,6 à 9,2)	4,9 (4,7 à 5,5)
Taux de SSP à 6 mois (%)	66 %	40 %
Taux de SSP à 9 mois (%)	48 %	25 %
Paramètre d'efficacité secondaire		
Taux de réponse objective		
TRO [‡] (%) [IC à 95 %]	48 % (43 à 53)	19 % (14 à 25)
Réponse complète (%)	0,5 %	0,5 %
Réponse partielle (%)	47 %	18 %
Valeur de p [§]	< 0,0001	
Paramètre d'efficacité secondaire		
Durée de la réponse		
Durée médiane en mois (intervalle)	11,2 (1,1+ à 18,0+)	7,8 (2,1+ à 16,4+)
% dont la réponse a duré ≥ 6 mois [¶]	81 %	63 %
% dont la réponse a duré ≥ 9 mois [¶]	59 %	44 %
* Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.		
† Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié.		
‡ Basé sur les patients ayant obtenu une meilleure réponse globale, soit une réponse complète ou partielle confirmée.		
§ Basée sur la méthode de Miettinen et Nurminen, stratifiée selon le statut PD-L1, la chimiothérapie et le tabagisme.		
¶ Basée sur la méthode de Kaplan-Meier.		
N.D. = non disponible		

L'analyse descriptive définitive de la SG a été effectuée après un suivi d'une durée médiane de 18,8 mois et après que 421 patients aient présenté un événement (258 dans le groupe recevant KEYTRUDA® en association et 163 dans le groupe recevant le placebo et une chimiothérapie). La durée médiane de la SG était de 22,0 mois dans le groupe recevant KEYTRUDA® en association et de 10,6 mois dans le groupe recevant le placebo et une chimiothérapie. Le RR pour la SG était de 0,56 (IC à 95 % : 0,46 à 0,69) [voir la [Figure 12](#)]. Au moment de l'analyse définitive, les résultats quant à la SSP et au TRG correspondaient toujours à ceux de l'analyse provisoire (voir le [Tableau 68](#)).

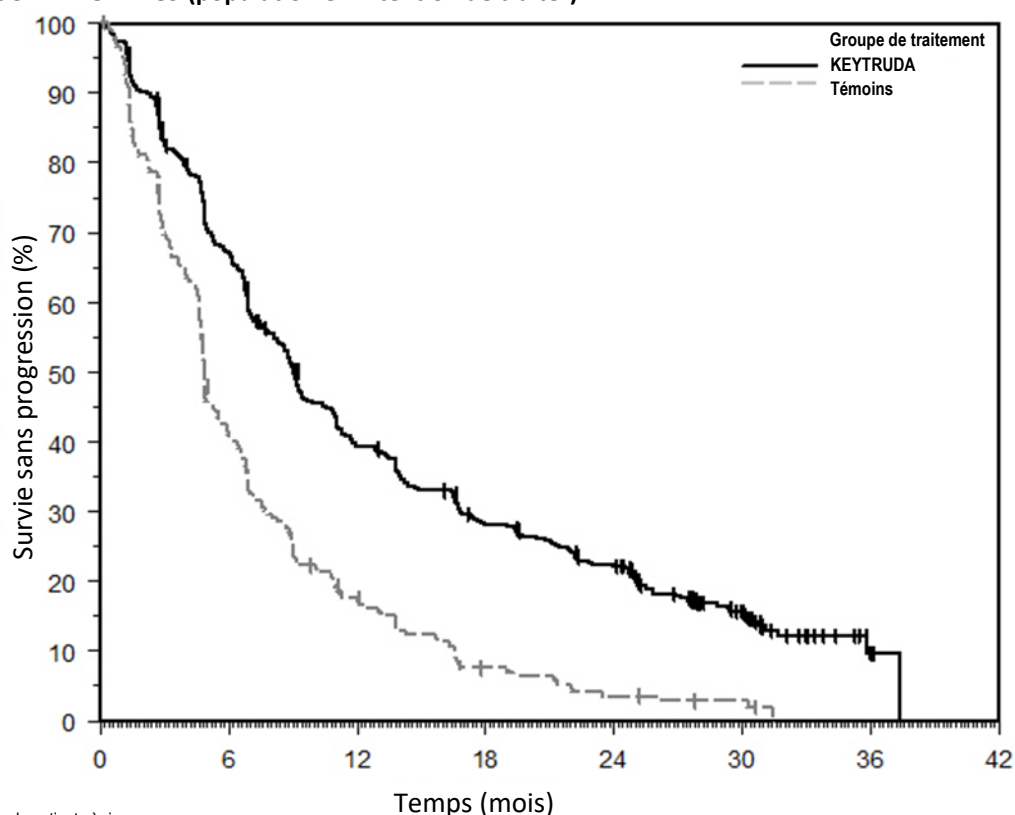
Figure 12 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale, par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-189 (population en intention de traiter)*



		Temps (mois)							
Nombre de patients à risque		0	6	12	18	24	30	36	42
KEYTRUDA	410	347	283	234	184	86	12	0	
Témoins	206	149	98	72	55	25	5	0	

* Selon l'analyse définitive

Figure 13 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression, par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-189 (population en intention de traiter)*



Nombre de patients à risque		Temps (mois)							
	0	6	12	18	24	30	36	42	
KEYTRUDA	410	270	154	107	80	32	2	0	
Témoins	206	83	33	13	6	3	0	0	

* Selon l'analyse définitive

KEYNOTE-407 : étude contrôlée portant sur un traitement d'association administré à des patients atteints d'un CPNPC épidermoïde n'ayant jamais été traités

L'efficacité de KEYTRUDA® en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel pour cette indication a été évaluée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-407, une étude multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo. Les principaux critères d'inclusion de cette étude étaient les suivants : être atteint d'un CPNPC épidermoïde métastatique, sans égard au statut d'expression du PD-L1 de la tumeur, et n'avoir reçu aucun traitement à action générale contre une maladie métastatique. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement à action générale dans les deux dernières années, les patients atteints d'une maladie ayant nécessité une immunosuppression, ainsi que ceux qui avaient déjà reçu plus de 30 Gy de radiation thoracique dans les 26 dernières semaines ont été exclus de l'étude. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'expression du PD-L1 de la tumeur (PCT < 1 % [négatif] vs PCT ≥ 1 %), du choix de l'investigateur entre le paclitaxel ou le nab-paclitaxel et de la région géographique (Asie orientale vs autre que l'Asie orientale). Les patients ont été répartis au hasard (selon un rapport 1:1) dans l'un des deux groupes de traitement. Tous les médicaments à l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse.

- KEYTRUDA® à raison de 200 mg en association avec le carboplatine à une ASC cible de 6 mg/mL/min au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, sur 4 cycles, ainsi que le paclitaxel à raison de 200 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, sur 4 cycles, ou le nab-paclitaxel à raison de 100 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours, sur 4 cycles, suivis de l'administration

de KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines. L'administration de KEYTRUDA® s'est faite avant la chimiothérapie au jour 1.

- Placebo en association avec le carboplatine à une ASC cible de 6 mg/mL/min au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, sur 4 cycles, ainsi que le paclitaxel à raison de 200 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, sur 4 cycles, ou le nab-paclitaxel à raison de 100 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours, sur 4 cycles. L'administration du placebo s'est ensuite poursuivie toutes les 3 semaines.

L'administration de KEYTRUDA® ou du placebo s'est poursuivie jusqu'à la confirmation de la progression de la maladie, établie au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu et conformément aux critères RECIST 1.1, jusqu'à la survenue d'une toxicité intolérable, ou pendant un maximum de 24 mois. Les patients cliniquement stables et qui, selon l'investigateur, étaient susceptibles de tirer profit du traitement pouvaient continuer à recevoir KEYTRUDA® malgré la progression de leur maladie, établie conformément aux critères RECIST 1.1. Les patients qui présentaient une progression subséquente de leur maladie pouvaient être traités de nouveau durant une période additionnelle maximale de un an.

Les patients du groupe recevant le placebo qui présentaient une progression subséquente de leur maladie ont reçu KEYTRUDA® en monothérapie.

Le statut de la tumeur a été évalué toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 18, puis toutes les 9 semaines jusqu'à la semaine 45, et enfin, toutes les 12 semaines par la suite. Les principaux paramètres d'efficacité étaient la survie sans progression et le taux de réponse objective, établis au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu et conformément aux critères RECIST 1.1, ainsi que la survie globale. Un autre paramètre d'efficacité était la durée de la réponse, également établie au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu et conformément aux critères RECIST 1.1.

Tableau 69 – Caractéristiques initiales de l'étude KEYNOTE-407

	KEYTRUDA® + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel n = 278	Placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel n = 281
Hommes	79 %	84 %
Femmes	21 %	16 %
Âge (médiane)	65 ans	65 ans
Âge (intervalle)	29 à 87 ans	36 à 88 ans
Indice ECOG		
0	26 %	32 %
1	74 %	68 %
Région géographique		
Asie orientale	19 %	19 %
Autre que l'Asie orientale	81 %	81 %
Statut PD-L1		
< 1 %	34 %	35 %
≥ 1 %	63 %	63 %
Non évaluable	3 %	2 %
Métastases cérébrales (traitées ou non) au départ		
Oui	7 %	9 %
Non	93 %	91 %
Chimiothérapie à base de taxane		
Paclitaxel	61 %	59 %
Nab-paclitaxel	39 %	41 %

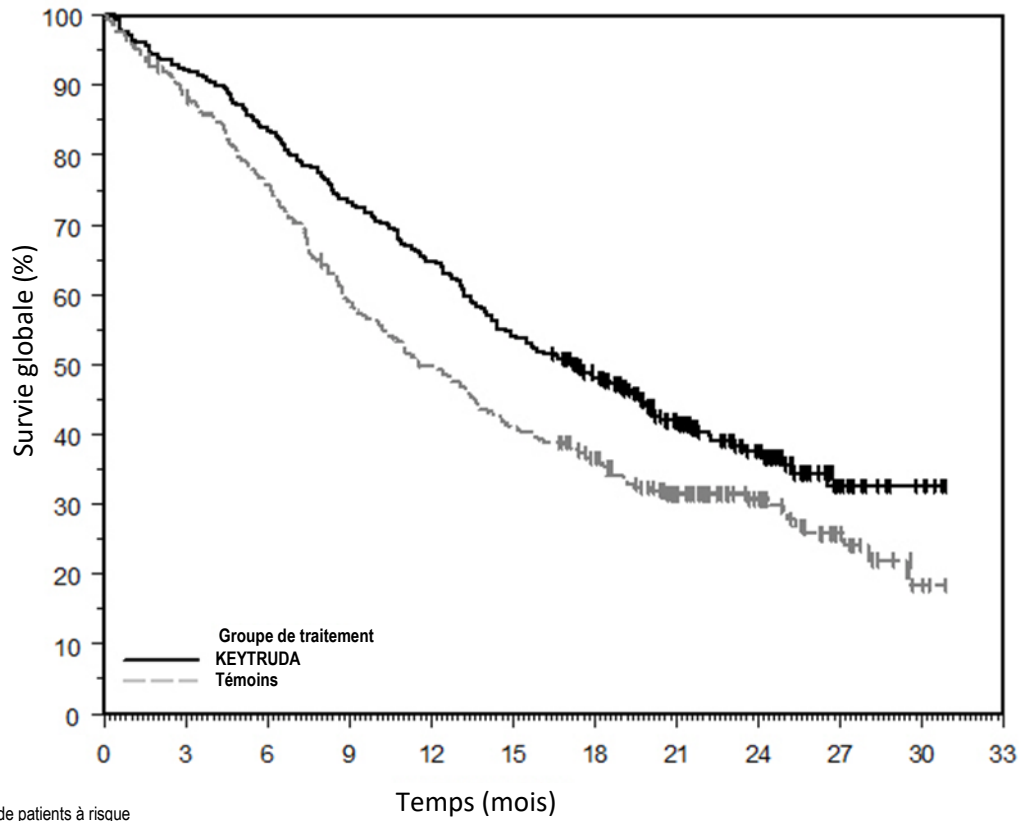
Les résultats de l'étude KEYNOTE-407 ont montré des améliorations de la SG, de la SSP et du TRO significatives sur le plan statistique chez les patients traités avec KEYTRUDA® en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel par rapport à ceux qui ont reçu le placebo avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel. Le [Tableau 70](#) résume les principaux paramètres d'efficacité de l'analyse provisoire.

Tableau 70 – Résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-407

Paramètre	KEYTRUDA® + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel n = 278	Placebo + carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel n = 281
Paramètre d'efficacité principal SG		
Nombre (%) de patients présentant un événement	85 (31 %)	120 (43 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	15,9 (13,2 à N.D.)	11,3 (9,5 à 14,8)
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,64 (0,49 à 0,85)	
Valeur de p (test logarithmique par rangs stratifié)	0,0008	
Paramètre d'efficacité principal SSP[†]		
Nombre (%) de patients présentant un événement	152 (55 %)	197 (70 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	6,4 (6,2 à 8,3)	4,8 (4,2 à 5,7)
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,56 (0,45 à 0,70)	
Valeur de p (test logarithmique par rangs stratifié)	< 0,0001	
Paramètre d'efficacité secondaire		
Taux de réponse objective[‡]		
Taux de réponse objective [‡]	58 %	38 %
(IC à 95 %)	(52 à 64)	(33 à 44)
Paramètre d'efficacité secondaire		
Durée de la réponse[§]		
Durée médiane de la réponse en mois (intervalle) [§]	7,7 (1,1+ à 14,7+)	4,8 (1,3+ à 15,8+)
% dont la réponse a duré ≥ 6 mois [¶]	62 %	40 %
<p>* Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox. [†] Valeurs obtenues au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1. [‡] Lors de la première analyse provisoire (n = 101 pour le traitement d'association avec KEYTRUDA® et n = 102 pour le groupe placebo), un écart significatif sur le plan statistique a été observé quant au TRO, qui était de 58 % (IC à 95 % : 48 à 68) dans le groupe KEYTRUDA® et de 35 % (IC à 95 % : 26 à 45) dans le groupe placebo; p = 0,0004. [§] « + » indique que la maladie ne progressait pas au moment de la dernière évaluation. [¶] Basée sur la méthode de Kaplan-Meier. N.D. = non disponible</p>		

L'analyse descriptive définitive de la SG a été effectuée après un suivi d'une durée médiane de 14,3 mois et après que 365 patients aient présenté un événement (168 dans le groupe recevant KEYTRUDA® en association et 197 dans le groupe recevant le placebo et une chimiothérapie). La durée médiane de la SG était de 17,1 mois dans le groupe recevant KEYTRUDA® en association et de 11,6 mois dans le groupe recevant le placebo et une chimiothérapie. Le RR pour la SG était de 0,71 (IC à 95 % : 0,58 à 0,88) [voir la [Figure 14](#)]. Au moment de l'analyse définitive, les résultats quant à la SSP et au TRG correspondaient toujours à ceux de l'analyse provisoire (voir le [Tableau 70](#)).

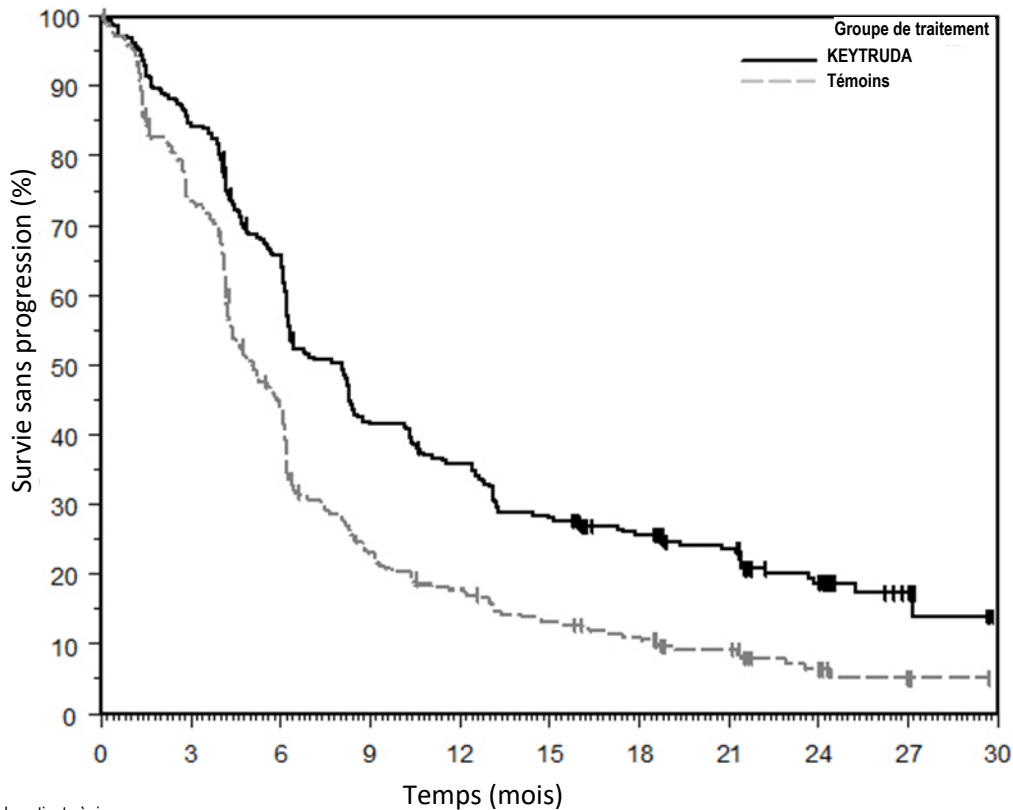
Figure 14 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-407*



Nombre de patients à risque	Temps (mois)											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
KEYTRUDA	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Témoins	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

* Selon l'analyse définitive

Figure 15 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-407*



Nombre de patients à risque		Temps (mois)									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
KEYTRUDA	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0
Témoins	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0

* Selon l'analyse définitive

KEYNOTE-010 : étude contrôlée menée auprès de patients atteints d'un CPNPC et ayant déjà reçu une chimiothérapie

L'efficacité de KEYTRUDA® a été évaluée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-010, une étude multicentrique ouverte, contrôlée et avec répartition aléatoire. Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : être atteint d'un CPNPC métastatique ayant progressé après une chimiothérapie à base de platine et, si approprié, un traitement ciblé inhibant les mutations des gènes *EGFR* ou *ALK*, et présenter un pourcentage de cellules tumorales (PCT) exprimant le PD-L1 égal ou supérieur à 1 %, déterminé par un test d'immunohistochimie utilisé lors des études cliniques (PD-L1 IHC 22C3 PharmDx®). Les patients atteints d'une maladie auto-immune ou d'une affection nécessitant une immunosuppression, ainsi que ceux qui avaient déjà reçu plus de 30 Gy de radiation thoracique dans les 26 dernières semaines ont été exclus de l'étude. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'expression positive du PD-L1 (définie par un PCT ≥ 50 % vs PCT = 1 à 49 %), de l'indice de performance de l'ECOG (0 vs 1) et de la région géographique (Asie orientale vs autre que l'Asie orientale). Les patients ont été répartis au hasard (selon un rapport 1:1:1) pour recevoir KEYTRUDA® à raison de 2 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 344), KEYTRUDA® à raison de 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 346) ou le docétaxel à raison de 75 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 343). Les patients répartis au hasard pour recevoir KEYTRUDA® pouvaient continuer à recevoir le médicament jusqu'à ce qu'ils présentent une progression de leur maladie, laquelle était symptomatique, progressait rapidement, nécessitait une intervention urgente, était caractérisée par

une baisse de l'indice fonctionnel ou était confirmée à 4 à 6 semaines par des examens d'imagerie répétés, ou jusqu'à 24 mois en l'absence d'une progression de la maladie.

Tableau 71 – Caractéristiques initiales dans l'étude KEYNOTE-010

	KEYTRUDA® 2 mg/kg toutes les 3 semaines n = 344	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 346	Docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines n = 343
Hommes	62 %	62 %	61 %
Femmes	38 %	38 %	39 %
Âge (médiane)	63 ans	63 ans	62 ans
Âge (intervalle)	29 à 82 ans	20 à 88 ans	33 à 82 ans
Indice ECOG			
0	33 %	35 %	34 %
1	67 %	65 %	65 %
2	1 %	0 %	0 %
Région géographique			
Asie orientale	19 %	19 %	18 %
Autre que l'Asie orientale	81 %	82 %	82 %
Type histologique du cancer			
Épidermoïde	22 %	23 %	19 %
Non épidermoïde	70 %	71 %	70 %
Stade du cancer lors de l'admission à l'étude			
IIIB	6 %	8 %	6 %
IV	92 %	91 %	91 %
Métastases cérébrales	16 %	14 %	14 %
Mutation du gène <i>EGFR</i>	8 %	9 %	8 %
Translocation <i>ALK</i>	1 %	1 %	1 %
Traitements à action générale antérieurs			
1	71 %	68 %	69 %
Au moins 2	27 %	30 %	30 %

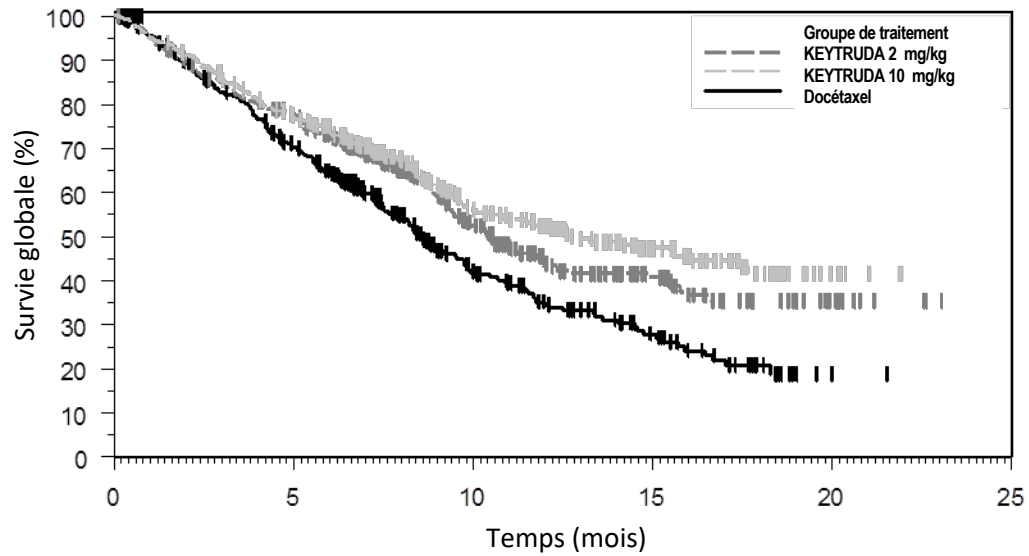
La durée médiane de l'exposition à KEYTRUDA® administré à raison de 2 mg/kg toutes les 3 semaines était de 3,5 mois (intervalle : 1 jour à 22,4 mois) et la durée médiane de l'exposition à KEYTRUDA® administré à raison de 10 mg/kg toutes les 3 semaines était de 3,5 mois (intervalle : 1 jour à 20,8 mois). La durée médiane de l'exposition au docétaxel administré à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines était de 2,0 mois (intervalle : 1 jour à 13,7 mois).

Les paramètres d'efficacité principaux étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), obtenues au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1 dans le sous-groupe de patients présentant un PCT exprimant le PD-L1 ≥ 50 % et dans l'ensemble de la population présentant un PCT exprimant le PD-L1 ≥ 1 %. Le statut de la tumeur était évalué toutes les 9 semaines. Un paramètre d'efficacité secondaire était le taux de réponse globale dans le sous-groupe de patients présentant un PCT exprimant le PD-L1 ≥ 50 % et dans l'ensemble de la population dont le PCT exprimant le PD-L1 était ≥ 1 %. Le [Tableau 72](#) et le [Tableau 73](#) résument les principaux paramètres d'efficacité pour l'ensemble de la population en intention de traiter (PCT ≥ 1 %) et le sous-groupe de patients présentant un PCT ≥ 50 %, alors que la [Figure 16](#) et la [Figure 18](#) montrent les courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (PCT ≥ 1 % et PCT ≥ 50 %) et les [Figure 17](#) et [Figure 19](#) illustrent les courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (PCT ≥ 1 % et PCT ≥ 50 %).

Tableau 72 – Réponse au traitement avec KEYTRUDA® à raison de 2 mg/kg ou de 10 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients de l'étude KEYNOTE-010 atteints d'un CPNPC ayant déjà été traités (PCT ≥ 1 %)

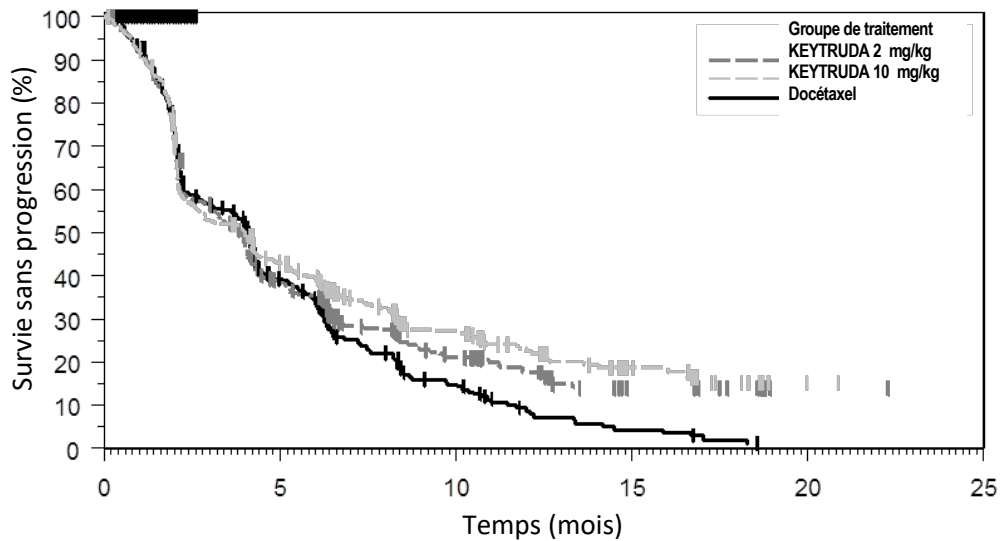
Paramètre	KEYTRUDA® 2 mg/kg toutes les 3 semaines	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 3 semaines	Docétaxel 75 mg/m ² toutes les 3 semaines
PCT ≥ 1 %			
Nombre de patients	344	346	343
Paramètre d'efficacité principal SG			
Nombre (%) de patients présentant un événement	172 (50 %)	156 (45 %)	193 (56 %)
Rapport de risque (IC à 98,35 %)*	0,71 (0,55 à 0,92)	0,61 (0,47 à 0,79)	---
Valeur de p [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	10,4 (9,4 à 11,9)	12,7 (10,0 à 17,3)	8,5 (7,5 à 9,8)
Paramètre d'efficacité principal SSP^{‡,§}			
Nombre (%) de patients présentant un événement	266 (77 %)	255 (74 %)	257 (75 %)
Rapport de risque (IC à 99,80 %)*	0,88 (0,66 à 1,15)	0,79 (0,60 à 1,05)	---
Valeur de p [†]	0,068	0,005	---
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	3,9 (3,1 à 4,1)	4,0 (2,6 à 4,3)	4,0 (3,1 à 4,2)
Paramètre d'efficacité secondaire			
Taux de réponse globale[§]			
TRG (%) [¶] [IC à 95 %]	18 % (14 à 23)	18 % (15 à 23)	9 % (7 à 13)
<p>* Rapport de risque (KEYTRUDA® par rapport au docétaxel) basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox. Les intervalles de confiance correspondent aux erreurs de type I de 0,00825 et 0,001 allouées pour les paramètres de la SG et de la SSP, respectivement.</p> <p>† Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié.</p> <p>‡ On a observé une amélioration de la SSP significative sur le plan statistique, comparativement au docétaxel, selon un niveau α de 0,00825 prédéterminé pour les deux comparaisons par paires, par rapport au docétaxel à l'aide de la méthode de Hochberg.</p> <p>§ Valeurs obtenues au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1.</p> <p>¶ Toutes les réponses étaient partielles.</p>			

Figure 16 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-010 (PCT ≥ 1 %, population en intention de traiter)



Nombre de patients à risque						
KEYTRUDA 2 mg/kg	344	259	115	49	12	0
KEYTRUDA 10 mg/kg	346	255	124	56	6	0
Docétaxel	343	212	79	33	1	0

Figure 17 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-010 (PCT ≥ 1 %, population en intention de traiter)

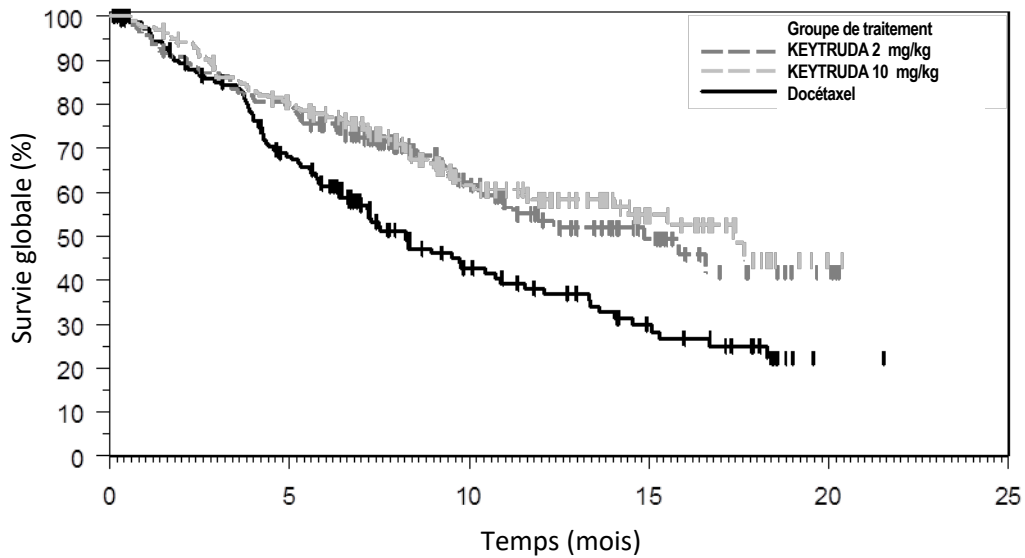


Nombre de patients à risque						
KEYTRUDA 2 mg/kg	344	123	46	12	1	0
KEYTRUDA 10 mg/kg	346	137	60	19	1	0
Docétaxel	343	103	27	6	0	0

Tableau 73 – Réponse au traitement avec KEYTRUDA® à raison de 2 mg/kg ou de 10 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients de l'étude KEYNOTE-010 atteints d'un CPNPC ayant déjà été traités (PCT ≥ 50 %)

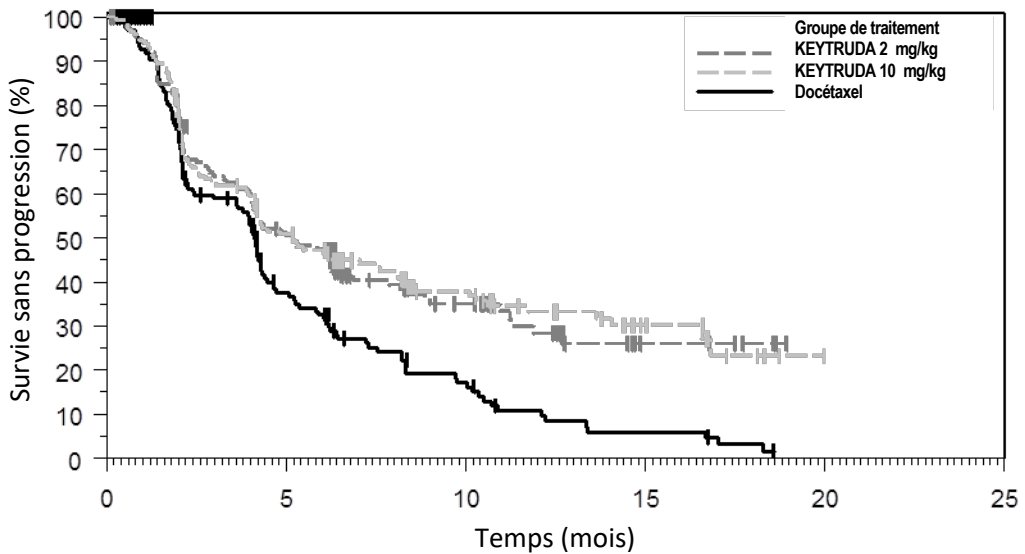
Paramètre	KEYTRUDA® 2 mg/kg toutes les 3 semaines	KEYTRUDA® 10 mg/kg toutes les 3 semaines	Docétaxel 75 mg/m ² toutes les 3 semaines
PCT ≥ 50 %			
Nombre de patients	139	151	152
Paramètre d'efficacité principal SG			
Nombre (%) de patients présentant un événement	58 (42 %)	60 (40 %)	86 (57 %)
Rapport de risque (IC à 98,35 %)*	0,54 (0,35 à 0,83)	0,50 (0,33 à 0,75)	---
Valeur de p [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	14,9 (10,4 à N.D.)	17,3 (11,8 à N.D.)	8,2 (6,4 à 10,7)
Paramètre d'efficacité principal SSP^{‡,§}			
Nombre (%) de patients présentant un événement	89 (64 %)	97 (64 %)	118 (78 %)
Rapport de risque (IC à 99,80)*	0,58 (0,37 à 0,92)	0,59 (0,38 à 0,91)	---
Valeur de p [†]	< 0,001 [¶]	< 0,001 [¶]	---
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	5,2 (4,0 à 6,5)	5,2 (4,1 à 8,1)	4,1 (3,6 à 4,3)
Paramètre d'efficacité secondaire			
Taux de réponse globale[§]			
TRG (%) [#] [IC à 95 %]	30 % (23 à 39)	29 % (22 à 37)	8 % (4 à 13)
<p>* Rapport de risque (KEYTRUDA® par rapport au docétaxel) basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox. Les intervalles de confiance correspondent aux erreurs de type I de 0,00825 et 0,001 allouées pour les paramètres de la SG et de la SSP, respectivement.</p> <p>† Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié.</p> <p>‡ On a observé une amélioration de la SSP significative sur le plan statistique, comparativement au docétaxel, selon un niveau α de 0,00825 prédéterminé pour les deux comparaisons par paires, par rapport au docétaxel à l'aide de la méthode de Hochberg.</p> <p>§ Valeurs obtenues au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1.</p> <p>¶ On a observé une amélioration de la SSP significative sur le plan statistique, comparativement au docétaxel, selon un niveau α de 0,001 prédéterminé pour les deux comparaisons par paires, par rapport au docétaxel à l'aide de la méthode de Hochberg.</p> <p># Toutes les réponses étaient partielles.</p>			

Figure 18 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-010 (PCT ≥ 50 %, population en intention de traiter)



Nombre de patients à risque						
KEYTRUDA 2 mg/kg	139	110	51	20	3	0
KEYTRUDA 10 mg/kg	151	115	60	25	1	0
Docétaxel	152	90	38	19	1	0

Figure 19 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-010 (PCT ≥ 50 %, population en intention de traiter)



Nombre de patients à risque						
KEYTRUDA 2 mg/kg	139	67	29	6	0	0
KEYTRUDA 10 mg/kg	151	72	36	12	0	0
Docétaxel	152	45	17	5	0	0

Lors des analyses exploratoires de sous-groupes, une survie réduite a été observée chez les patients traités avec KEYTRUDA[®], comparativement aux patients recevant une chimiothérapie, chez ceux dont les tumeurs présentaient des mutations activantes du gène *EGFR* (n = 54), de même que chez les patients n'ayant jamais fumé (n = 130) et chez les patients d'Asie orientale (n = 126). Chez les patients, dont l'expression de PD-L1 était $\geq 1\%$ et dont les tumeurs présentaient des mutations activantes du gène *EGFR*, qui ont reçu KEYTRUDA[®] à raison de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, le RR pour la SSP était de 1,78 (IC à 95 % : 0,82 à 3,85) et le RR pour la SG était de 1,07 (IC à 95 % : 0,49 à 2,37). Chez les patients n'ayant jamais fumé, le RR pour la SSP était de 1,33 (IC à 95 % : 0,86 à 2,04) et le RR pour la SG était de 0,84 (IC à 95 % : 0,48 à 1,49). Chez les patients d'Asie orientale, le RR pour la SSP était de 1,38 (IC à 95 % : 0,87 à 2,21) et le RR pour la SG était de 1,39 (IC à 95 % : 0,72 à 2,68). L'innocuité et l'efficacité du pembrolizumab n'ont pas été établies chez les patients dont la tumeur n'exprime pas le PD-L1 (PCT 1 %).

Les résultats d'efficacité étaient semblables dans les groupes traités avec KEYTRUDA[®] à raison de 2 mg/kg et de 10 mg/kg. Les résultats d'efficacité quant à la SG ont été constants indépendamment du moment où l'échantillon tumoral a été prélevé (nouvellement prélevé vs archivé).

Lymphome de Hodgkin classique

KEYNOTE-204 : étude contrôlée menée auprès de patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) réfractaire, ou qui ont connu une rechute

L'efficacité de KEYTRUDA[®] a été évaluée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-204, une étude ouverte avec répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif menée auprès de 304 patients atteints d'un LHc réfractaire, ou ayant connu une rechute après avoir reçu au moins une polychimiothérapie. Les patients qui, d'après l'évaluation de l'investigateur, étaient candidats à une allogreffe ou à une autogreffe de cellules souches ont été exclus. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter une numération absolue des neutrophiles (NAN) d'au moins 1 000/mcL, une numération plaquettaire d'au moins 75 000/mcL, un taux de transaminases hépatiques d'au plus 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), un taux de bilirubine d'au plus 1,5 fois la LSN, et un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 ou 1. Les patients atteints d'une pneumonite non infectieuse évolutive, ceux qui avaient reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au cours des 5 dernières années (ou il y a plus de 5 ans, mais qui avait été suivie d'un RGCH) ou les patients atteints d'une maladie auto-immune évolutive, d'une affection nécessitant un traitement immunosuppresseur ou d'une infection évolutive nécessitant un traitement à action générale n'étaient pas admissibles à l'étude. La répartition aléatoire était stratifiée en fonction des antécédents d'autogreffe de cellules souches (oui vs non) et du statut de la maladie après un traitement de première ligne (initialement réfractaire vs rechute moins de 12 mois après la fin du traitement vs rechute 12 mois ou plus après la fin du traitement). Les patients ont été répartis au hasard (1:1) dans l'un des groupes de traitement suivants :

- KEYTRUDA[®], 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines;
- Brentuximab vedotin (BV), 1,8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines.

Les patients ont reçu 200 mg de KEYTRUDA[®] par voie intraveineuse toutes les 3 semaines (n = 151), jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie confirmée, ou jusqu'à concurrence de 24 mois ou de 35 doses, selon l'éventualité la plus tardive. Une évaluation de la maladie était réalisée toutes les 12 semaines. Le paramètre d'efficacité principal était la survie sans progression (SSP) obtenue au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu en utilisant les critères de 2007 de l'International Working Group (IWG), y compris les données cliniques et d'imagerie, après une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches. L'autre paramètre d'efficacité principal, la survie globale (SG), n'a pas été évalué formellement au moment de l'analyse.

La population à l'étude présentait les caractéristiques suivantes : l'âge médian était de 35 ans (intervalle de 18 à 84 ans, dont 16 % ayant 65 ans ou plus), 57 % étaient de sexe masculin, 77 % de race blanche, 9 % d'origine asiatique, 3,9 % de race noire, ainsi que 61 % avaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0, et 38 % un indice fonctionnel de l'ECOG de 1. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (intervalle de 1 à 10) dans le groupe traité avec KEYTRUDA®, tandis qu'il était de 3 (intervalle de 1 à 11) dans le groupe recevant le brentuximab vedotin. La proportion de patients ayant déjà reçu un traitement de première intention était de 18 % dans chacun des groupes. Quarante-deux pour cent (42 %) des patients n'avaient pas répondu au dernier traitement, 29 % présentaient une maladie primitive réfractaire, 37 % avaient déjà reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, 5 % avaient déjà été traités avec le brentuximab vedotin, et 39 % avaient déjà été traités par radiothérapie.

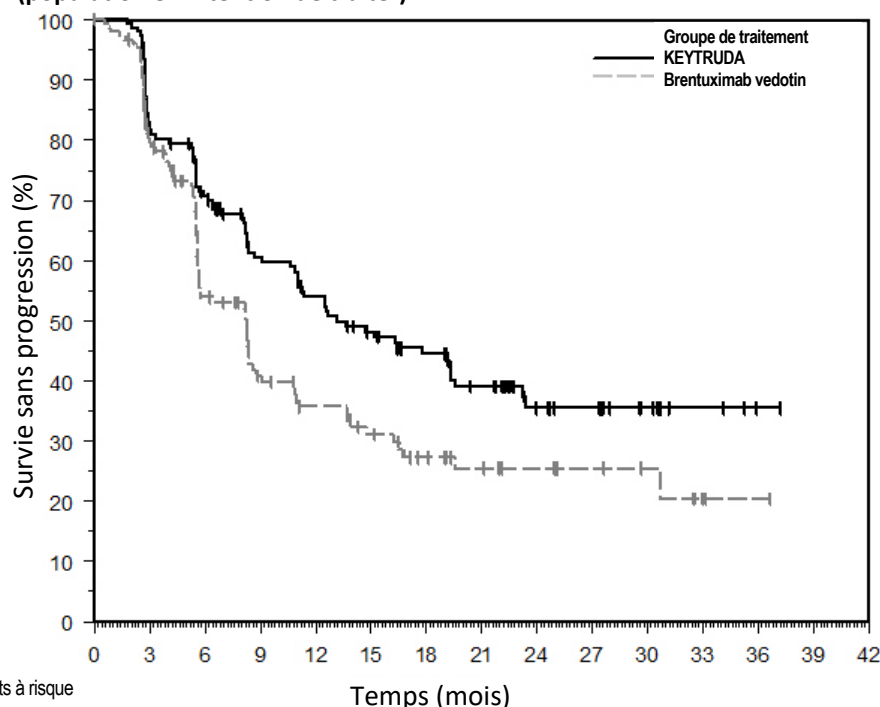
La durée médiane du suivi chez les 151 patients traités avec KEYTRUDA® était de 24,9 mois (intervalle de 1,8 à 42,0 mois). Les résultats principaux pour la survie sans progression (SSP) sont présentés au [Tableau 74](#) et à la [Figure 20](#).

Tableau 74 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique présentant une rechute ou dont la maladie est réfractaire

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg/kg toutes les 3 semaines n = 151	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines n = 153
SSP		
Nombre de patients présentant un événement (%)	81 (54 %)	88 % (58 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	13,2 (10,9 à 19,4)	8,3 (5,7 à 8,8)
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,65 (0,48 à 0,88)	
Valeur de p [†]	0,0027	
* Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.		
† Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié. Valeur p unilatérale, avec une limite préétablie de 0,0043.		

Le taux de réponse objective (TRO) était de 66 % (IC à 95 % : 57,4 à 73,1) chez les patients traités avec le pembrolizumab, par rapport à 54 % (IC à 95 % : 46,0 à 62,3) chez les patients traités avec le brentuximab vedotin. La différence dans le TRO était de 11,3 % (IC à 95 % : 0,2 à 22,1; méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée). Le taux de réponse complète était de 25 % chez les patients traités avec le pembrolizumab, par rapport à 24 % chez les patients traités avec le brentuximab vedotin. La durée de la réponse, selon une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu en utilisant les critères de 2007 de l'International Working Group (IWG), était fondée sur les patients dont la réponse objective optimale était une réponse complète ou partielle. La durée médiane de la réponse était de 20,7 mois (intervalle de 0,0+ à 33,2+) chez les patients traités avec le pembrolizumab, par rapport à 13,8 mois (intervalle de 0,0+ à 33,9+) chez ceux qui étaient traités avec le brentuximab vedotin.

Figure 20 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression par groupe de traitement dans l'étude KEYNOTE-204 (population en intention de traiter)



	Nombre de patients à risque														
	Temps (mois)														
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
KEYTRUDA	151	116	96	74	65	55	44	35	18	15	9	4	1	0	0
Brentuximab vedotin	153	103	63	41	32	26	19	14	10	7	5	2	1	0	0

Lymphome médiastinal primitif à cellules B

KEYNOTE-170 : étude ouverte menée auprès de patients atteints d'un LMPCB réfractaire ou qui ont connu une rechute

L'efficacité de KEYTRUDA® a été évaluée dans le cadre de KEYNOTE-170, une étude ouverte, multicentrique et comportant un seul groupe menée auprès de 29 patients atteints d'un LMPCB réfractaire ou ayant connu une rechute. Les patients atteints d'une pneumonite non infectieuse évolutive, ceux ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au cours des cinq dernières années (ou il y a plus de 5 ans, mais qui ont présenté des symptômes d'une réaction du greffon contre l'hôte [RGCH]), ceux atteints d'une maladie auto-immune évolutive, ceux atteints d'une affection nécessitant un traitement immunosuppresseur ou ceux atteints d'une infection évolutive nécessitant un traitement à action générale ne pouvaient participer à cette étude. Les patients ont reçu 200 mg de KEYTRUDA® toutes les 3 semaines jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable ou une progression documentée de leur maladie. Les patients dont la maladie n'avait pas progressé pouvaient recevoir le traitement pendant une période maximale de 24 mois. L'évaluation de la maladie était effectuée toutes les 12 semaines. Les paramètres d'efficacité principaux (TRG, TRC, SSP et durée de la réponse) ont été établis au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères révisés de 2007 de l'International Working Group (IWG).

Les caractéristiques initiales des 29 patients étaient les suivantes : l'âge médian était de 33 ans (intervalle de 20 à 58 ans; aucun patient de 65 ans ou plus), 45 % des patients étaient des hommes, 93 % étaient de race blanche, 38 % présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 et 62 % présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 1. Le nombre médian de lignes de traitements administrés antérieurement pour la prise en charge du LMPCB était de 3 (intervalle de 2 à 8). Au total, 69 % des patients étaient atteints d'un LMPCB réfractaire au dernier des traitements reçus, y compris

38 % qui étaient atteints d'une maladie réfractaire primitive et 79 % dont la maladie était réfractaire à toute chimiothérapie antérieure. En tout, 34 % des patients avaient reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, 66 % n'avaient pas reçu de greffe et 38 % avaient reçu une radiothérapie.

Dans l'analyse provisoire, l'efficacité était basée sur le TRG après un suivi médian de 6,6 mois. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte. Le [Tableau 75](#) présente un sommaire des résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-170. Chez les 12 patients ayant répondu au traitement, le temps médian écoulé avant la réponse objective initiale était de 2,9 mois (intervalle de 2,4 à 8,5 mois).

Tableau 75 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un LMPCB présentant une rechute ou dont la maladie est réfractaire

Paramètre	KEYNOTE-170* n = 29
Taux de réponse objective (TRO)*	
TRO en % (IC à 95 %)	41 % (24 à 61)
Rémission complète	14 %
Rémission partielle	28 %
Durée de la réponse*	
Durée médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (1,1+ à 8,2+) [†]
* Établis au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères révisés de 2007 de l'International Working Group (IWG).	
[†] Basé sur les patients (n = 12) dont la réponse a été confirmée par un comité d'examen indépendant.	

L'analyse finale de l'efficacité de l'étude KEYNOTE-170 portait sur 53 patients. Le TRO était de 45 % (IC à 95 % : 32 à 60) avec une durée médiane de suivi de 22,3 mois. Dix (19 %) patients ont obtenu une rémission complète en tant que meilleure réponse globale et 14 (26 %) patients ont obtenu une rémission partielle en tant que meilleure réponse globale. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte (intervalle : 1,1+ à 46,9+ mois).

Carcinome urothélial

KEYNOTE-045 : étude contrôlée menée auprès de patients atteints d'un carcinome urothélial ayant déjà été traités avec une chimiothérapie à base de platine

L'efficacité de KEYTRUDA® a été évaluée au cours de l'étude KEYNOTE-045, une étude multicentrique avec répartition aléatoire (selon un rapport 1:1) et contrôlée contre comparateur actif menée auprès de patients atteints d'un carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ou d'une affection nécessitant un traitement immunosuppresseur ne pouvaient participer à cette étude.

Les patients étaient répartis au hasard pour recevoir soit KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les trois semaines (n = 270), soit un des schémas de chimiothérapie suivants, au choix de l'investigateur, administrés par voie intraveineuse toutes les trois semaines (n = 272) : paclitaxel à raison de 175 mg/m² (n = 84), docétaxel à raison de 75 mg/m² (n = 84) ou vinflunine à raison de 320 mg/m² (n = 87). Les patients recevaient KEYTRUDA® jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable ou une progression de leur maladie. Les patients stables sur le plan clinique présentant des signes initiaux de progression de leur maladie étaient autorisés à poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression de leur maladie soit confirmée. Les patients dont la maladie n'avait pas progressé pouvaient recevoir le traitement pendant une période maximale de 24 mois. Les patients qui présentaient une progression subséquente de leur maladie pouvaient être traités de nouveau durant une période additionnelle maximale de un an. Le statut de la

tumeur a été évalué à 9 semaines, après la répartition aléatoire, puis toutes les six semaines pendant la première année et, enfin, toutes les 12 semaines par la suite.

Les paramètres d'efficacité principaux étaient la SG et la SSP obtenues au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1, au moment de la deuxième analyse provisoire et à partir de la population en intention de traiter. Ces paramètres ont également été évalués dans le sous-groupe présentant un SCP ≥ 10 (expression positive du PD-L1). Les autres paramètres d'efficacité étaient le TRO obtenu au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1, et la durée de la réponse.

Les caractéristiques de la population de l'étude, composée de 542 patients répartis au hasard, étaient les suivantes : âge médian de 66 ans (de 26 à 88), 58 % étaient âgés de 65 ans et plus; 74 % étaient des hommes; 72 % étaient de race blanche et 23 % étaient de race asiatique; 57 % présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 1 ou plus; 96 % étaient au stade M1 et 4 % au stade M0. Quarante-sept pour cent des patients avaient des métastases viscérales, y compris 34 % qui avaient des métastases hépatiques. Quarante-six pour cent avaient une tumeur primaire dans les voies inférieures et 14 % avaient une tumeur primaire dans les voies supérieures. Quinze pour cent des patients avaient présenté une progression de la maladie après une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à base de platine (traitement antérieur le plus récent). Vingt-et-un pour cent avaient déjà reçu, à deux occasions ou plus, des traitements à action générale dans un contexte métastatique. Soixante-seize pour cent des patients avaient déjà reçu du cisplatine, 23 % du carboplatine, et 1 % d'autres traitements à base de platine.

À l'issue d'une analyse provisoire prédéterminée, la durée médiane du suivi pour les 270 patients traités avec KEYTRUDA® était de 10,3 mois. Les résultats de l'étude ont montré, au sein de la population en intention de traiter, des améliorations de la SG et du TRO significatives sur le plan statistique pour les patients recevant KEYTRUDA® par rapport à ceux recevant une chimiothérapie. Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été signalée entre KEYTRUDA® et la chimiothérapie quant à la SSP. Le [Tableau 76](#) présente un sommaire des principaux paramètres d'efficacité et la [Figure 21](#) montre la courbe de Kaplan-Meier de la SG.

Tableau 76 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un carcinome urothélial ayant déjà reçu une chimiothérapie

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 270	Chimiothérapie n = 272
SG		
Nombre de patients (%) présentant un événement	155 (57 %)	179 (66 %)
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,73 (0,59 à 0,91)	
Valeur de p [†]	0,002 [‡]	
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	10,3 (8,0 à 11,8)	7,4 (6,1 à 8,3)
SSP[‡]		
Nombre de patients (%) présentant un événement	218 (81 %)	219 (81 %)
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,98 (0,81 à 1,19)	
Valeur de p [†]	0,416 [‡]	
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	2,1 (2,0 à 2,2)	3,3 (2,3 à 3,5)
Taux de réponse objective[‡]		
TRO en % (IC à 95 %)	21 % (16 à 27)	11 % (8 à 16)
Taux de réponse complète (%)	7 %	3 %

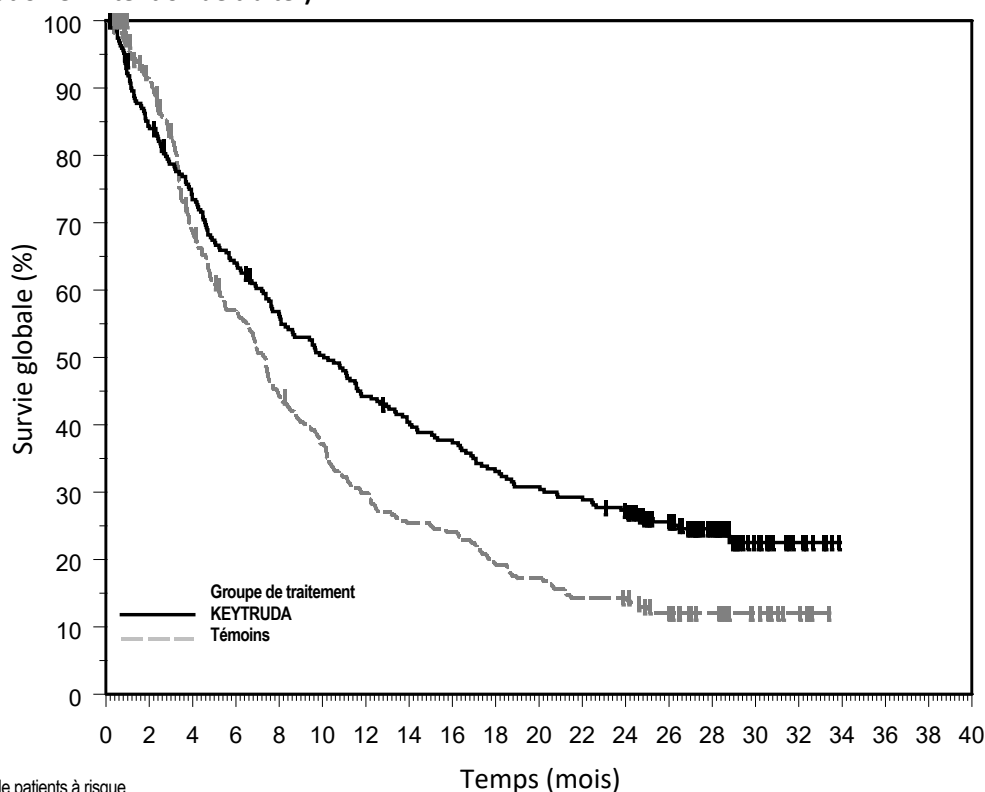
Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 270	Chimiothérapie n = 272
Taux de réponse partielle (%)	14 %	8 %
Valeur de p [§]	0,001 [‡]	
Durée de la réponse		
Durée médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (1,6+ à 15,6+)	4,3 (1,4+ à 15,4+)
* Rapport de risque (KEYTRUDA® par rapport à la chimiothérapie) basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox. † Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié. ‡ Basé sur une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1. § Basée sur la méthode de Miettinen et Nurminen. £ La valeur p est comparée avec 0,0123 de la valeur alpha allouée pour cette analyse provisoire. € La valeur p est comparée avec 0,0151 de la valeur alpha allouée pour cette analyse provisoire. ¥ La valeur p est comparée avec 0,0170 de la valeur alpha allouée pour cette analyse provisoire.		

L'analyse provisoire a également montré des améliorations significatives sur le plan statistique quant à la SG pour KEYTRUDA® dans le sous-groupe de patients dont les tumeurs exprimaient le PD-L1 (PCP ≥ 10) [rapport de risque (RR) : 0,57; IC à 95 % : 0,37 à 0,88]. À l'instar de la population en intention de traiter, aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée entre KEYTRUDA® et la chimiothérapie quant à la SSP dans le sous-groupe de patients dont les tumeurs exprimaient le PD-L1.

Dans le cadre des analyses exploratoires de sous-groupes, le traitement avec KEYTRUDA® en monothérapie a procuré un bienfait moindre quant à la survie comparativement à la chimiothérapie chez les patients n'ayant jamais fumé (n = 187), chez ceux classifiés comme n'étant pas de race blanche (n = 133; 92 % d'entre eux étaient classifiés comme de race asiatique) et chez ceux résidant dans la région de l'Asie de l'Est (n = 106). Chez les patients n'ayant jamais fumé, le RR pour la SG était de 1,06 (IC à 95 % : 0,72 à 1,55) et le RR pour la SSP était de 1,13 (IC à 95 % : 0,80 à 1,60). Chez les patients classifiés comme n'étant pas de race blanche, le RR pour la SG était de 1,12 (IC à 95 % : 0,70 à 1,79) et le RR pour la SSP était de 1,48 (IC à 95 % : 0,99 à 2,23). Chez les patients résidant dans la région de l'Asie de l'Est, le RR pour la SG était de 1,25 (IC à 95 % : 0,72 à 2,18) et le RR pour la SSP était de 1,68 (IC à 95 % : 1,05 à 2,67).

L'analyse descriptive définitive de la SG a été effectuée 13,6 mois après l'analyse provisoire et après que 419 patients aient présenté un événement (200 dans le groupe recevant KEYTRUDA® et 219 dans le groupe recevant une chimiothérapie). La durée médiane de la SG était de 10,1 mois (IC à 95 % : 8,0 à 12,3) dans le groupe recevant KEYTRUDA® et de 7,3 mois (IC à 95 % : 6,1 à 8,1) dans le groupe recevant une chimiothérapie. Le RR pour la SG était de 0,70 (IC à 95 % : 0,57 à 0,85). Voir la [Figure 21](#) pour consulter la courbe de la SG. L'analyse définitive de la SSP n'a montré aucune différence significative sur le plan statistique entre KEYTRUDA® et la chimiothérapie.

Figure 21 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-045 (population en intention de traiter)*



	Nombre de patients à risque																				
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
KEYTRUDA	270	226	195	170	148	132	116	105	98	86	80	76	67	52	33	14	7	0	0	0	0
Témoins	272	234	173	140	109	91	73	62	59	47	42	35	34	24	18	10	4	0	0	0	0

* Basée sur les résultats de l'analyse définitive (419 décès au total).

KEYNOTE-052 : étude ouverte menée auprès de patients atteints d'un carcinome urothélial qui n'étaient pas candidats à une chimiothérapie à base de cisplatine

L'efficacité de KEYTRUDA® a été évaluée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-052, une étude multicentrique ouverte, menée auprès d'un seul groupe de patients atteints d'un carcinome urothélial non résecable localement avancé ou métastatique qui n'étaient pas candidats à une chimiothérapie à base de cisplatine. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ou d'une affection nécessitant un traitement immunosuppresseur ne pouvaient participer à cette étude.

Les patients ont reçu KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie. Lorsque, d'après le jugement clinique, les avantages étaient considérés comme surpassant les risques, les patients dont l'état était stable d'un point de vue clinique et dont les clichés radiographiques indiquaient initialement une progression de la maladie étaient autorisés à poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Les patients dont la maladie n'avait pas progressé pouvaient recevoir le traitement pendant une période maximale de 24 mois. L'état de la tumeur était évalué 9 semaines après la première dose, puis toutes les 6 semaines pendant la première année et toutes les 12 semaines subséquemment.

Les caractéristiques initiales des 370 patients de l'étude étaient les suivantes : âge médian de 74 ans (82 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus); 77 % des patients étaient de sexe masculin; 89 % des patients

étaient de race blanche et 7 % de race asiatique. Dans cette population, 81 % des patients présentaient une tumeur primaire des voies urinaires inférieures et 19 % une tumeur primaire des voies urinaires supérieures. Au total, 88 % des patients avaient une maladie de classe M1 et 12 % une maladie de classe M0. Quatre-vingt-cinq pour cent des patients avaient des métastases viscérales, y compris des métastases hépatiques chez 21 % des patients. Au total, 90 % des patients n'avaient jamais été traités et 10 % avaient déjà reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à base de platine. Les patients jugés non admissibles à une chimiothérapie à base de cisplatine avaient été exclus pour les raisons suivantes : clairance de la créatinine < 60 mL/min au début de l'étude (50 %), indice fonctionnel de l'ECOG de 2 (32 %), indice fonctionnel de l'ECOG de 2 avec clairance de la créatinine < 60 mL/min au début de l'étude (9 %) et autres raisons (insuffisance cardiaque de classe III, neuropathie périphérique de grade 2 ou plus et perte auditive de grade 2 ou plus). Dans le cadre de l'étude, l'expression du PD-L1 a été déterminée à l'aide d'un test d'immunohistochimie (PD-L1 IHC 22C3 PharmDx*) [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Sélection des patients](#)]. Parmi les 370 patients traités, 30 % (n = 110) présentaient une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP ≥ 10 et 68 % (n = 251) présentaient une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP < 10.

Le paramètre d'efficacité principal était le taux de réponse objective (TRO) [au moyen d'une évaluation radiologique centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1].

Le paramètre d'efficacité secondaire était la durée de la réponse. Une confirmation de la réponse au moyen d'une réévaluation radiographique était requise 4 à 6 semaines après l'évaluation initiale.

La durée médiane du suivi chez les 370 patients traités avec KEYTRUDA® était de 11,5 mois (intervalle de 0,1 à 31,3 mois). Le [Tableau 77](#) présente un sommaire des résultats d'efficacité.

Tableau 77 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un carcinome urothélial qui n'étaient pas candidats à une chimiothérapie à base de cisplatine (KEYNOTE-052)

Paramètre	Ensemble des sujets n = 370
Taux de réponse objective (TRO)*	
% (IC à 95 %)	29 % (25 à 34)
Réponse complète	7 %
Réponse partielle	22 %
Durée de la réponse	
Durée médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (1,4+ à 19,6+)
% avec une durée de la réponse ≥ 6 mois	82 % [†]
* Valeurs obtenues au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1.	
† Basée sur la méthode de Kaplan-Meier; comprend 77 patients dont la réponse avait duré au moins 6 mois.	

Lors d'une analyse exploratoire de sous-groupes, les TRO étaient respectivement de 47 % et de 21 % chez les sujets qui présentaient une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP ≥ 10 et < 10.

KEYNOTE-057 : étude ouverte sur le cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire, à haut risque et ne répondant pas au BCG

L'efficacité de KEYTRUDA® a été évaluée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-057, une étude multicentrique, ouverte et menée auprès d'un seul groupe de 96 adultes atteints d'un cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (CVNIM), à haut risque, ne répondant pas au BCG (bacille Calmette-Guérin) avec carcinome *in situ* (CIS), avec ou sans tumeurs papillaires, qui n'étaient pas candidats à une cystectomie ou qui l'avaient refusée. Le CVNIM à haut risque, ne répondant pas au BCG est défini comme étant une maladie persistante malgré un traitement adéquat au moyen du BCG, une récurrence de la maladie après un

état initial sans tumeur après un traitement adéquat au moyen du BCG ou une maladie de stade T1 suivant un traitement d'induction unique au moyen du BCG. Avant le traitement, tous les patients avaient reçu un traitement adéquat au moyen du BCG, avaient subi récemment des interventions cystoscopiques et une résection transurétrale d'une tumeur de la vessie (RTUTV) ayant pour but de retirer toute maladie résécable (composantes Ta et T1) et de garantir l'absence d'invasion musculaire de la maladie. Un CIS résiduel (composantes Tis) ne se prêtant pas à une résection complète était acceptable. L'étude excluait les patients atteints d'un carcinome urothélial invasif sur le plan musculaire (c.-à-d., de stades T2, T3 et T4) localement avancé, non résécable ou métastatique, d'un carcinome urothélial à cellules transitionnelles concomitant extravésical (c.-à-d., urètre, uretère ou bassinets) non invasif sur le plan musculaire, d'une maladie auto-immune ou affection nécessitant une immunosuppression.

Les patients ont reçu KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable ou d'un CVNIM à haut risque persistant ou récurrent ou d'une progression de la maladie. L'évaluation de l'état de la tumeur était effectuée toutes les 12 semaines, et les patients dont la maladie n'avait pas progressé ont pu être traités pendant une période allant jusqu'à 24 mois ou 35 doses, selon l'éventualité la plus tardive. Le paramètre d'efficacité principal était la réponse complète (définie par des résultats négatifs à la cystoscopie [avec RTUTV/biopsies, le cas échéant], à la cytologie urinaire et à l'urographie tomographique [UTDM]) au moment de la première évaluation [12 semaines]). La durée de la réponse était un paramètre secondaire d'une grande importance.

Les caractéristiques de la population étudiée étaient les suivantes : âge médian de 73 ans (69 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus); 84 % étaient des hommes; 67 % étaient de race blanche; 73 % et 27 % présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 ou 1, respectivement. Le profil tumoral au début de l'étude était le suivant : CIS avec T1 (13 %), CIS avec TA de haut grade (25 %) et CIS (63 %). Au début de l'étude, les cas de CVNIM à haut risque se divisaient en 27 % de cancers persistants et 73 % de cancers récurrents. Le nombre médian d'instillations antérieures de BCG était de 12.

La durée médiane du suivi a été de 28,0 mois (intervalle de 4,6 à 40,5 mois). Le [Tableau 78](#) résume les résultats d'efficacité. Au total, 36 patients ont subi une cystectomie radicale. Lors de l'examen de la pathologie, deux patients qui ont subi une cystectomie dans les 90 jours suivant l'arrêt du traitement ont présenté la maladie au grade T2, et un patient qui a subi une cystectomie plus d'un an après l'arrêt du traitement a présenté une maladie de grade T3. Selon les évaluations de la maladie précisées dans le protocole, aucun patient n'a connu une progression vers un cancer de la vessie invasif sur le plan musculaire ou métastatique pendant le traitement à l'étude.

Tableau 78– Résultats concernant l'efficacité chez les patients participant à l'étude KEYNOTE-057 qui étaient atteints d'un CVNIM à haut risque ne répondant pas au BCG

Paramètre	n = 96
Taux (%) de réponse complète (IC à 95 %)*	41 % (30,7 à 51,1)
Durée de la réponse [†]	
Durée médiane en mois (intervalle)	16,2 (0,0+ à 30,4+)
% (n) avec durée ≥ 6 mois	69 % (27)
% (n) avec durée ≥ 12 mois	46 % (18)
* En fonction des résultats négatifs obtenus à la cystoscopie (avec RTUTV/biopsies, le cas échéant), à la cytologie urinaire et à l'urographie tomographique (UTDM) au moment de la première évaluation (12 semaines).	
[†] En fonction des patients ayant obtenu une réponse complète (n = 39). La durée correspond à la période qui a commencé au moment où la réponse complète a été obtenue.	
+ Indique une réponse soutenue.	

Cancer colorectal associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS)

KEYNOTE-177 : étude contrôlée menée auprès de patients atteints d'un cancer colorectal (CCR) n'ayant jamais été traités pour un CCR métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM)

L'efficacité de KEYTRUDA® a été évaluée dans l'étude KEYNOTE-177, une étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif menée auprès de 307 patients qui étaient atteints d'un CCR métastatique associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM et n'avaient jamais été traités. Le statut à l'égard de l'IMS et du SRM a été établi au moyen de la méthode de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) et par immunohistochimie (IHC), respectivement. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ou d'une affection nécessitant une immunosuppression ont été exclus de l'étude.

Les patients étaient répartis au hasard (selon un rapport de 1 :1) pour recevoir soit KEYTRUDA® à raison de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, soit l'une ou l'autre des chimiothérapies suivantes choisies par l'investigateur toutes les 2 semaines, par voie intraveineuse.

- Le schéma FOLFOX6 modifié [oxaliplatine + leucovorine + fluorouracile (FU)] ou le schéma FOLFOX6 modifié en association avec le bévacizumab ou le cétuximab : oxaliplatine à 85 mg/m², leucovorine à 400 mg/m² (ou lévoleucovorine à 200 mg/m²) et FU bolus de 400 mg/m² le jour 1, puis FU à 2 400 mg/m² sur 46 à 48 heures. Le bévacizumab à 5 mg/kg le jour 1 ou le cétuximab à 400 mg/m² à la première perfusion, puis 250 mg/m² par semaine.
- FOLFIRI [irinotécan + leucovorine + fluorouracile (FU)] ou FOLFIRI en association avec le bévacizumab ou le cétuximab : irinotécan à 180 mg/m², leucovorine à 400 mg/m² (ou lévoleucovorine à 200 mg/m²) et FU bolus de 400 mg/m² le jour 1, puis FU à 2 400 mg/m² sur 46 à 48 heures. Le bévacizumab à 5 mg/kg le jour 1 ou le cétuximab à 400 mg/m² à la première perfusion, puis 250 mg/m² par semaine.

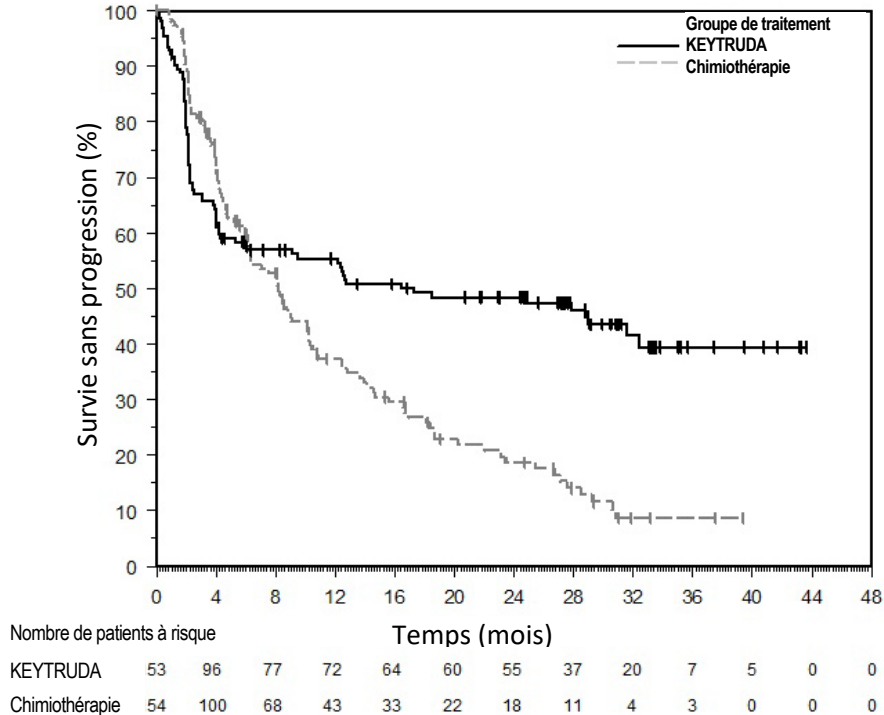
Les patients ont continué à recevoir KEYTRUDA® ou la chimiothérapie jusqu'à confirmation de la progression de la maladie par l'investigateur, conformément aux critères RECIST 1.1, ou jusqu'à la survenue d'une toxicité intolérable. Les patients recevant KEYTRUDA® qui ne présentaient aucune progression de leur maladie ont pu être traités pendant une période allant jusqu'à 24 mois ou 35 doses, selon l'éventualité la plus tardive. Les patients qui présentaient une progression subséquente de leur maladie pouvaient être traités de nouveau au moyen du pembrolizumab durant une période additionnelle maximale de un an. Le statut de la tumeur a été évalué toutes les 9 semaines. Les patients répartis au hasard pour recevoir une chimiothérapie qui présentaient une progression de leur maladie ont eu la possibilité d'être traités avec KEYTRUDA®. Les paramètres d'efficacité principaux étaient la survie sans progression (SSP), obtenue au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1, et la survie globale (SG). Le paramètre d'efficacité secondaire était le taux de réponse globale (TRG).

Les résultats de l'étude clinique ont montré que le traitement au moyen de KEYTRUDA® a entraîné une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) par rapport à la chimiothérapie. La durée médiane du suivi a été de 27,6 mois (intervalle de 0,2 à 48,3 mois). Les données relatives à la survie globale (SG) n'étaient pas complètes au moment de l'analyse de la SSP (66 % du nombre d'événements requis pour l'analyse finale de la SG). Le [Tableau 79](#) et la [Figure 22](#) présentent un sommaire des principaux paramètres d'efficacité de l'étude KEYNOTE-177.

Tableau 79 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un cancer colorectal associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM au cours de l'étude KEYNOTE-177

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 153	Chimiothérapie n = 154
SSP		
Nombre de patients (%) présentant un événement	82 (54 %)	113 (73 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	16,5 (5,4 à 32,4)	8,2 (6,1 à 10,2)
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,60 (0,45 à 0,80)	
Valeur de p [†]	0,0002	
Taux de réponse objective		
TRO (IC à 95 %)	44 % (35,8 à 52,0)	33 % (25,8 à 41,1)
Réponse complète	11 %	4 %
Réponse partielle	33 %	29 %
* Basé sur le modèle de régression de Cox.		
† Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié.		

Figure 22 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-177



Lors d'une analyse exploratoire de sous-groupes, les RR pour la SSP des patients recevant KEYTRUDA®, comparativement à ceux recevant une chimiothérapie, pour les sous-groupes KRAS/NRAS/BRAF de tout type sauvage (N = 69) et les sous-groupes KRAS ou NRAS mutés (N = 74) étaient estimés à 0,28 (IC à 95 % : 0,14 à 0,55) et à 1,19 (IC à 95 % : 0,68 à 2,07), respectivement.

Lors d'une analyse provisoire, pour laquelle la durée médiane du suivi a été de 27,6 mois, la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte chez les patients traités avec KEYTRUDA®, tandis qu'elle était de 10,6 mois chez les patients ayant reçu une chimiothérapie.

Cancer associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS)

KEYNOTE-164 et KEYNOTE-158 : études ouvertes comportant un seul groupe menées auprès de patients atteints d'un cancer associé à une forte IMS, y compris une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), et ayant déjà été traités

L'efficacité de KEYTRUDA® a été évaluée chez 85 patients atteints d'un cancer associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, inclus dans deux études de phase II multicentriques, ouvertes, comportant un seul groupe, sans répartition aléatoire et constituées de plusieurs cohortes. Quelle que soit l'histologie de la tumeur, le statut à l'égard de l'IMS et du SRM a été établi au moyen de la méthode de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) ou par immunohistochimie (IHC), respectivement. Dans le cadre de l'étude KEYNOTE-164, l'efficacité a été évaluée chez 61 patients atteints d'un cancer colorectal à un stade avancé associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM dont la maladie avait progressé à la suite d'un traitement au moyen d'une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan. Dans le cadre de l'étude KEYNOTE-158, l'efficacité a été évaluée chez 24 patientes (appartenant aux cohortes D et K) atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade avancé associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM dont la maladie avait progressé à la suite d'un traitement antérieur et qui ne pouvaient être traitées d'aucune autre manière acceptable. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ou d'une affection nécessitant un traitement immunosuppresseur ne pouvaient participer à l'une ou l'autre de ces études.

Les patients ont reçu 200 mg de KEYTRUDA® toutes les 3 semaines jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable ou d'une progression de leur maladie. Les patients stables sur le plan clinique présentant des signes initiaux de progression de leur maladie étaient autorisés à poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression de leur maladie soit confirmée. Les patients dont la maladie n'avait pas progressé pouvaient recevoir le traitement pendant une période maximale de 24 mois. Les patients qui présentaient une progression subséquente de leur maladie pouvaient être traités de nouveau durant une période additionnelle maximale de un an. Dans le cadre de l'étude KEYNOTE-164, le statut de la tumeur a été évalué toutes les 9 semaines alors que dans le cadre de l'étude KEYNOTE-158, il a été évalué toutes les 9 semaines pendant la première année et toutes les 12 semaines par la suite. Les paramètres d'efficacité principaux étaient le taux de réponse objectif (TRO) et la durée de la réponse conformément aux critères RECIST 1.1.

Les caractéristiques initiales des 61 patients atteints d'un cancer colorectal et des 24 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre dont la maladie était associée à une forte IMS étaient les suivantes (pour le cancer colorectal et le cancer de l'endomètre, respectivement) : l'âge médian était de 53 ans et de 66 ans (31 % et 58 % des sujets étaient âgés d'au moins 65 ans); 59 % des patients atteints d'un cancer colorectal étaient des hommes; 69 % et 92 % étaient de race blanche, 31 % et 4 % étaient de race asiatique; 48 % et 50 % présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0, et 52 % et 50 % présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 1. Au total, 100 % des patients atteints d'un cancer colorectal et 83 % des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre étaient au stade M1 de la maladie, et 17 % des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre étaient au stade M0. En tout, 90 % des patients atteints d'un cancer colorectal et 54 % des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avaient reçu au moins deux traitements antérieurs.

La durée médiane du suivi pour les 61 patients atteints d'un cancer colorectal et les 24 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre qui ont été traités avec KEYTRUDA® était de 13,2 mois et de 8,4 mois, respectivement. Le [Tableau 80](#) présente un sommaire des résultats d'efficacité.

Tableau 80 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un cancer colorectal ou d'un cancer de l'endomètre associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM

Paramètre	Cancer colorectal n = 61	Cancer de l'endomètre n = 24
Taux de réponse objective (TRO)*		
TRO en % (IC à 95 %)	28 % (17,1 à 40,8)	54 % (32,8 à 74,4)
Réponse complète	0 %	4 %
Réponse partielle	28 %	50 %
Maladie stable	23 %	25 %
Taux de maîtrise de la maladie [†]	51 %	79 %
Durée de la réponse*		
Durée médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (2,9+ à 12,5+)	Non atteinte (2,1+ à 8,4+)
% de patients présentant une réponse ≥ 6 mois	82 % [‡]	100 % [§]
Temps écoulé avant l'obtention d'une réponse		
Temps médian en mois (intervalle)	4,0 (1,8 à 10,4)	2,2 (1,3 à 10,2)
* Établis au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1.		
† Basé sur la meilleure réponse observée (maladie stable ou réponse encore meilleure).		
‡ Selon les estimations effectuées par la méthode de Kaplan-Meier; l'analyse comprend 14 patients présentant une réponse de 6 mois ou plus.		
§ Selon les estimations effectuées par la méthode de Kaplan-Meier; l'analyse comprend 5 patientes présentant une réponse de 6 mois ou plus.		

Carcinome de l'endomètre

KEYNOTE-146 : étude ouverte auprès de patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre non associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM

L'efficacité de KEYTRUDA® administré en association avec le lenvatinib été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, ouverte, comportant un seul groupe et constituée de plusieurs cohortes, à laquelle ont participé 108 patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre métastatique qui a progressé après au moins une chimiothérapie antérieure à action générale à base de platine, quel que soit le contexte. Les patientes admissibles étaient âgées de 18 ans ou plus, étaient atteintes d'un carcinome de l'endomètre confirmé par un examen anatomopathologique et présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 ou 1. Les patientes atteintes d'une maladie auto-immune évolutive ou d'une affection nécessitant un traitement immuno-suppresseur ont été exclues de l'étude.

Les patientes étaient traitées avec KEYTRUDA® à 200 mg administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines en association avec le lenvatinib à 20 mg administré par voie orale une fois par jour jusqu'à confirmation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie par l'investigateur. Les principaux paramètres d'efficacité étaient le TRG et la durée de la réponse déterminés par un comité indépendant d'évaluation des réponses radiologiques, selon les critères RECIST 1.1.

Les patientes cliniquement stables et qui, selon l'investigateur, étaient susceptibles de tirer profit du traitement pouvaient continuer à recevoir KEYTRUDA® et le lenvatinib malgré la progression de leur maladie, établie conformément aux critères RECIST 1.1. Le traitement avec KEYTRUDA® a été poursuivi pendant une période maximale de 24 mois. Cependant, le traitement avec le lenvatinib pouvait être poursuivi au-delà de 24 mois. Le statut de la tumeur a été évalué au début de l'étude, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 24, et enfin toutes les 9 semaines par la suite.

Chez les 108 patientes, 87 % (n = 94) présentaient une tumeur non associée à une forte IMS ou à une déficience du SRM, 10 % (n = 11) présentaient une tumeur associée à une forte IMS ou à une déficience du SRM et, chez 3 % (n = 3), le statut tumoral n'était pas connu. Le statut à l'égard de l'IMS a été établi au moyen

de la méthode de réaction en chaîne de la polymérase (PCR). Le statut à l'égard du SRM a été établi par immunohistochimie (IHC). Les caractéristiques initiales des 94 patientes présentant une tumeur non associée à une forte IMS ou à une déficience du SRM étaient les suivantes : âge médian de 66 ans, 62 % des patientes étant âgées de 65 ans ou plus; 86 % étaient de race blanche, 6 % étaient de race noire, 4 % étaient de race asiatique et 3 % étaient d'une autre race; les patientes présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (52 %) ou 1 (48 %). La majorité des patientes présentaient un carcinome endométrioïde (48,9 %) ou séreux (35,1 %), confirmés par un examen histologique. Les 94 patientes avaient reçu une chimiothérapie antérieure à action générale à base de platine pour traiter le carcinome de l'endomètre; 51 % avaient reçu une chimiothérapie antérieure à action générale, 38 % en avaient reçu deux et 11 % en avaient reçu trois ou plus.

Le [Tableau 81](#) résume les résultats relatifs à l'efficacité.

Tableau 81 – Résultats d'efficacité chez les patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre non associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM au cours de l'étude KEYNOTE-146

	KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib n = 94
Taux de réponse objective (TRO)	
TRO (IC à 95 %)	38,3 % (29 % à 49 %)
Réponse complète, n (%)	10 (10,6 %)
Réponse partielle, n (%)	26 (27,7 %)
Durée de la réponse	
Durée médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (1,2 ⁺ à 33,1 ⁺) [†]
Durée de la réponse ≥ 6 mois, n (%)	25 (69 %)
L'évaluation de la tumeur était effectuée par un comité indépendant d'évaluation des réponses radiologiques, selon les critères RECIST. Toutes les réponses ont été confirmées. Durée médiane du suivi : 18,7 mois [†] Fondée sur les patientes (n = 36) dont la réponse a été confirmée par un comité indépendant d'évaluation ⁺ Censurée à la date limite de collecte des données IC : intervalle de confiance	

Adénocarcinome rénal

KEYNOTE-426 : étude contrôlée portant sur un traitement d'association avec l'axitinib administré à des patients atteints d'un AR à un stade avancé ou métastatique n'ayant jamais été traités

L'efficacité de KEYTRUDA® en association avec l'axitinib a été évaluée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-426, une étude multicentrique ouverte, avec répartition aléatoire, contrôlée par comparateur actif et menée auprès de patients atteints d'un AR à cellules claires à un stade avancé ou métastatique, sans égard au statut d'expression du PD-L1 de la tumeur ni à la catégorie de risque de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Les patients atteints d'une maladie auto-immune ou d'une affection ayant nécessité un traitement immunosuppresseur à action générale au cours des 2 années précédentes ne pouvaient participer à cette étude. Les patients ont été répartis au hasard (selon un rapport 1:1) pour recevoir KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines en association avec l'axitinib à 5 mg deux fois par jour, ou le sunitinib à 50 mg une fois par jour pendant 4 semaines, suivi d'une interruption du traitement pendant 2 semaines. La répartition aléatoire a été stratifiée par catégorie de risque (favorable vs intermédiaire vs défavorable) et par région géographique (Amérique du Nord vs Europe de l'Ouest vs « reste du monde »).

Le traitement avec KEYTRUDA® en association avec l'axitinib s'est poursuivi jusqu'à la confirmation de la progression de la maladie, établie au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu (ECII) ou par l'investigateur et conformément aux critères RECIST 1.1, jusqu'à la constatation d'une toxicité intolérable ou, pour KEYTRUDA®, jusqu'à 24 mois ou 35 doses, selon l'éventualité la plus tardive.

Les patients cliniquement stables et qui, selon l'investigateur, étaient susceptibles de tirer profit du traitement pouvaient continuer à recevoir KEYTRUDA® en association avec l'axitinib malgré la progression de leur maladie, établie conformément aux critères RECIST 1.1. Les patients qui présentaient une progression subséquente de leur maladie pouvaient être traités de nouveau au moyen du pembrolizumab durant une période additionnelle maximale de un an. Le statut de la tumeur a été évalué au début de l'étude et après la répartition aléatoire de la semaine 12, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 54, et enfin, toutes les 12 semaines par la suite.

Parmi les 861 participants de l'étude KEYNOTE-426 (432 patients dans le groupe recevant KEYTRUDA® en association et 429 patients dans le groupe recevant le sunitinib), les caractéristiques initiales des patients étaient les suivantes : âge médian de 62 ans (intervalle de 26 à 90 ans); 38 % étaient âgés de 65 ans ou plus; 73 % étaient des hommes; 79 % étaient de race blanche et 16 % étaient asiatiques; 99,9 % avaient un indice fonctionnel de Karnofsky (KPS) de ≥ 70 %; selon les catégories de risque établies par l'IMDC, 31 % étaient dans la catégorie favorable, 56 %, intermédiaire, et 13 %, défavorable.

Les principaux paramètres d'efficacité mesurés étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), évalués au moyen d'une ECII, conformément aux critères RECIST 1.1, modifiés pour assurer le suivi d'au plus 10 lésions cibles et d'au plus 5 lésions cibles par organe. Les paramètres d'efficacité secondaires mesurés étaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR), évalués au moyen d'une ECII, utilisant les critères RECIST 1.1, modifiés pour assurer le suivi d'au plus 10 lésions cibles et d'au plus 5 lésions cibles par organe. La durée médiane de suivi du groupe KEYTRUDA® administré en association était de 13,2 mois (intervalle : de 0,1 à 21,5 mois). Le [Tableau 82](#) résume les principaux paramètres d'efficacité à l'issue d'une première analyse provisoire prédéterminée. Les effets bénéfiques sur la SG et la SSP ont été observés chez la population en intention de traiter, peu importe le niveau d'expression du PD-L1.

Tableau 82 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un AR à un stade avancé ou métastatique lors de l'étude KEYNOTE-426, première analyse provisoire (population en intention de traiter)

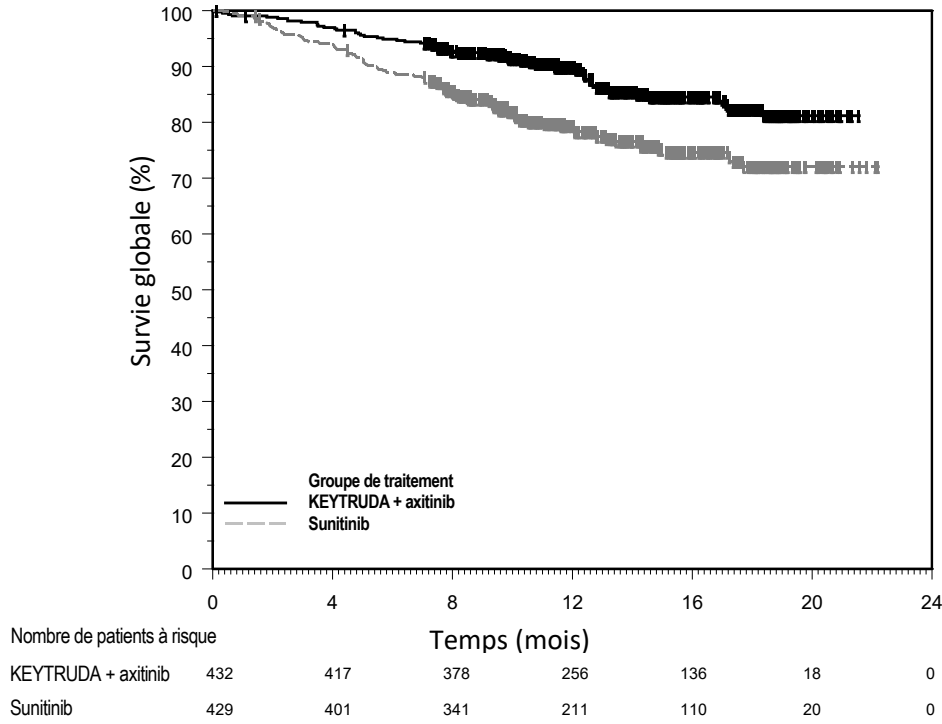
Paramètre	KEYTRUDA® avec l'axitinib n = 432	Sunitinib n = 429
Paramètre d'efficacité principal SG^a		
Nombre de patients (%) présentant un événement	59 (14 %)	97 (23 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	Non atteinte (N.D. à N.D.)	Non atteinte (N.D. à N.D.)
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,53 (0,38 à 0,74)	
Valeur de p [†]	0,00005	
Paramètre d'efficacité principal SSP^a		
Nombre de patients (%) présentant un événement	183 (42 %)	213 (50 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	15,1 (12,6 à 17,7)	11,1 (8,7 à 12,5)
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,69 (0,56 à 0,84)	
Valeur de p [†]	0,00012	
Paramètre d'efficacité secondaire		
Taux de réponse objective^a		
Taux de réponse globale [‡] (IC à 95 %)	59 % (54 à 64)	36 % (31 à 40)
Réponse complète	6 %	2 %

Paramètre	KEYTRUDA® avec l'axitinib n = 432	Sunitinib n = 429
Réponse partielle	53 %	34 %
Valeur de p [§]	< 0,0001	
<p>^a Le taux d'erreur de type 1 unilatéral initial pour la SG, la SSP et le TRO étaient de 0,023, 0,002 et 0,025, respectivement. Les limites de la valeur de p correspondantes lors de l'analyse provisoire pour la SG et la SSP étaient de 0,0001 et 0,0013, respectivement. Quant au TRO, la limite de la valeur de p correspondante après avoir réalloué la valeur alpha à partir de la SSP et de la SG une fois la correction visant à tenir compte de la multiplicité des tests effectuée était de 0,025.</p> <p>* Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.</p> <p>† Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié.</p> <p>‡ Basé sur les patients ayant obtenu une meilleure réponse globale, soit une réponse complète ou partielle confirmée.</p> <p>§ Basée sur la méthode de Miettinen et Nurminen, stratifiée par catégorie de risque de l'IMDC et par région géographique.</p> <p>N.D. = non disponible</p>		

L'analyse définitive de la SG a été réalisée après un suivi d'une durée médiane de 37,7 mois et après que 418 patients aient présenté un événement (193 dans le groupe recevant KEYTRUDA® en association avec l'axitinib et 225 dans le groupe recevant le sunitinib). La durée médiane de la SG était de 45,7 mois (IC à 95 % : 43,6 à N.D.) dans le groupe recevant KEYTRUDA® en association avec l'axitinib et de 40,1 mois (IC à 95 % : 34,3 à 44,2) dans le groupe recevant le sunitinib. Environ 47,2 % des participants du groupe recevant KEYTRUDA® en association avec l'axitinib et 65,5 % de ceux du groupe recevant le sunitinib ont par la suite reçu un nouveau traitement anticancéreux. Le RR pour la SG était de 0,73 (IC à 95 % : 0,60 à 0,88).

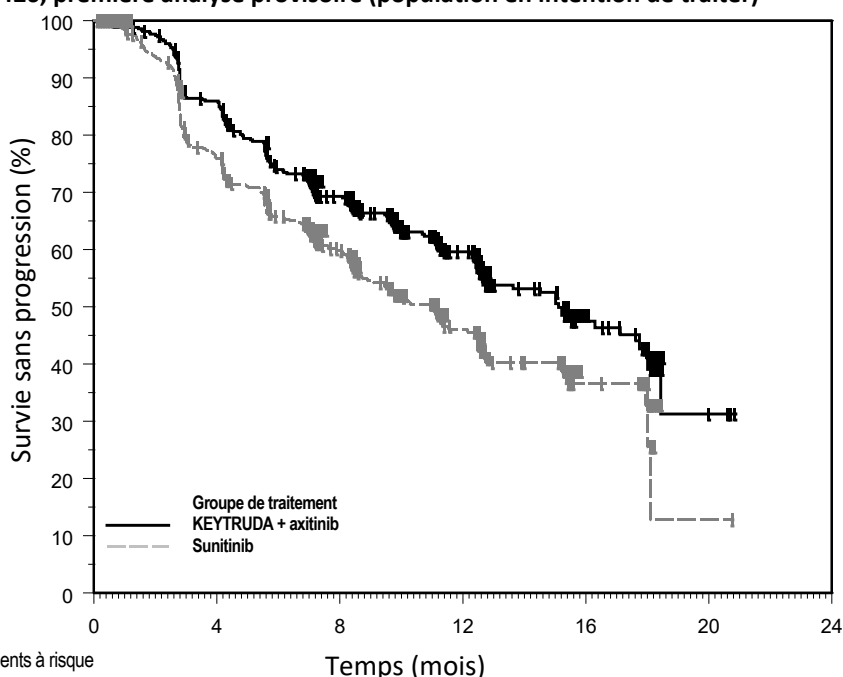
Lors d'une mise à jour de l'analyse de la SG effectuée dans le cadre d'une analyse exploratoire, le RR chez les patients classés dans les catégories de risque favorable, intermédiaire et défavorable, telles qu'établies par l'IMDC, était de 1,17 (IC à 95 % : 0,76 à 1,80), de 0,67 (IC à 95 % : 0,52 à 0,86) et de 0,51 (IC à 95 % : 0,32 à 0,81), respectivement.

Figure 23 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-426, première analyse provisoire (population en intention de traiter)



Les courbes de Kaplan-Meier de la SG étaient séparées en faveur de l'association pembrolizumab + axitinib lors de la première analyse provisoire et elles l'étaient toujours au moment de l'analyse définitive effectuée après un suivi de 51 mois.

Figure 24 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-426, première analyse provisoire (population en intention de traiter)



Nombre de patients à risque

	0	4	8	12	16	20	24
KEYTRUDA + axitinib	432	357	251	140	42	3	0
Sunitinib	429	302	193	89	29	1	0

KEYNOTE-581 : étude contrôlée portant sur un traitement d'association avec le lenvatinib administré à des patients atteints d'un AR à un stade avancé ou métastatique n'ayant jamais reçu de traitement à action générale

L'efficacité de KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib a été évaluée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-581, une étude multicentrique ouverte avec répartition aléatoire menée auprès de 1 069 patients atteints d'un AR à cellules claires à un stade avancé ou métastatique, n'ayant jamais reçu de traitement à action générale contre un AR métastatique, sans égard au statut d'expression du PD-L1 de la tumeur. La répartition aléatoire des patients a été stratifiée par région géographique (Amérique du Nord vs Europe de l'Ouest vs « reste du monde ») et par catégories de risque du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) (favorable vs intermédiaire vs défavorable). Les patients atteints d'une maladie auto-immune évolutive ou d'une maladie ayant nécessité une immunosuppression, ou qui présentaient des métastases cérébrales actives, une hypertension mal maîtrisée, une insuffisance surrénalienne non maîtrisée, une malabsorption gastro-intestinale, un saignement ou un trouble thrombotique ne pouvaient pas participer à cette étude.

Les patients ont été répartis au hasard (selon un rapport de 1:1:1) dans l'un des groupes de traitement suivants :

- KEYTRUDA® à raison de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant une période maximale de 24 mois en association avec le lenvatinib à raison de 20 mg par voie orale une fois par jour (n = 355).
- Le lenvatinib à raison de 18 mg par voie orale une fois par jour en association avec l'évérolimus à raison de 5 mg par voie orale une fois par jour (n = 357).
- Le sunitinib à raison de 50 mg par voie orale une fois par jour pendant 4 semaines, suivi d'une interruption de traitement pendant 2 semaines (n = 357).

Le traitement s'est poursuivi jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable ou jusqu'à confirmation de la progression de la maladie par l'investigateur au moyen d'une ECI, utilisant les critères RECIST 1.1. L'administration de KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib pouvait se poursuivre au delà des critères RECIST de progression de la maladie si l'état clinique du patient était stable et que l'investigateur considérait que le patient en tirait un bénéfice clinique. Le traitement avec KEYTRUDA® s'est poursuivi jusqu'à concurrence de 24 mois ou de 35 doses, selon l'éventualité la plus tardive. Cependant, le traitement avec le lenvatinib pouvait se poursuivre au delà de 24 mois. L'évaluation de l'état de la tumeur a été effectuée au début de l'étude, puis toutes les 8 semaines par la suite.

Les caractéristiques initiales de la population étudiée étaient généralement comparables entre les groupes de traitement : l'âge médian était de 62 ans (intervalle : de 29 à 88 ans), 42 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans, et 11 % d'au moins 75 ans; 75 % des patients étaient des hommes; 74 % étaient de race blanche, 21 % étaient asiatiques, 1 % de race noire, et 2 % d'autres races; 18 % et 82 % des patients avaient un indice fonctionnel de Karnofsky de 70 % à 80 %, et de 90 % à 100 %, respectivement. Selon les catégories de risque établies par le MSKCC, 27 % des sujets étaient dans la catégorie favorable, 64 %, intermédiaire, et 9 %, défavorable. Le cancer s'était le plus souvent métastasé aux poumons (68 %), aux ganglions lymphatiques (45 %) et aux os (25 %). De plus, 6,8 % des patients présentaient des tumeurs de type sarcomatoïde. La maladie métastatique était présente chez 99 % des patients et la maladie localement avancée chez 1 % d'entre eux.

Le paramètre d'efficacité principal était la survie sans progression (SSP), évaluée selon une EECI, utilisant les critères RECIST 1.1. Les principaux paramètres d'efficacité secondaires mesurés comprenaient la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO). Des améliorations statistiquement significatives de la SSP, de la SG et du TRO ont été mises en évidence dans le cadre de l'étude chez les patients affectés au hasard dans le groupe recevant KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib, comparativement à ceux traités avec le sunitinib. La durée médiane de suivi de la survie globale était de 26,6 mois (intervalle : de 0,03+ à 46,13+ mois). Les résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-581 sont résumés dans le [Tableau 83](#) et les [Figure 25](#) et [Figure 26](#).

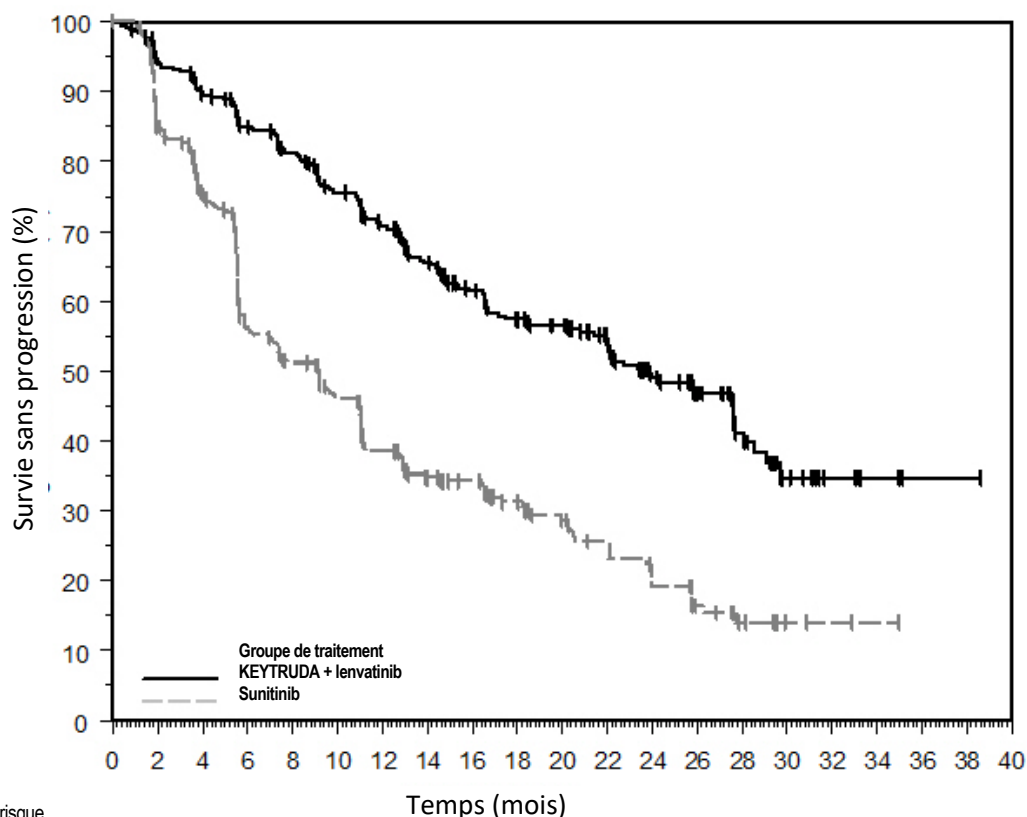
Tableau 83 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un AR à un stade avancé ou métastatique lors de l'étude KEYNOTE-581

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines en association avec le lenvatinib n = 355	Sunitinib n = 357
SSP		
Nombre de patients (%) présentant un événement	160 (45 %)	205 (57 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	23,9 (20,8 à 27,7)	9,2 (6,0 à 11,0)
Rapport de risque* (IC à 95%)	0,39 (0,32 à 0,49)	
Valeur de p [†]	< 0,0001	
SG		
Nombre de patients (%) présentant un événement	80 (23 %)	101 (28 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	Non atteinte (33,6 à N.A.)	Non atteinte (N.A à N.A.)
Rapport de risque* (IC à 95%)	0,66 (0,49 à 0,88)	
Valeur de p [†]	0,0049	
Taux de réponse objective		
TRO [‡] (IC à 95 %)	71 % (66 à 76)	36 % (31 à 41)

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines en association avec le lenvatinib n = 355	Sunitinib n = 357
Réponse complète	16 %	4 %
Réponse partielle	55 %	32 %
Valeur de p [‡]	< 0,0001	
* Basé sur le modèle des risques proportionnels de Cox, stratifié par région géographique et par catégorie de risque du MSKCC.		
† Valeur de p bilatérale basée sur le test logarithmique par rangs stratifié, par rapport à une limite de 0,0411 pour la SSP, et de 0,0161 pour la SG, respectivement.		
‡ Valeur de p bilatérale calculée à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel		
N. A. = non atteinte		

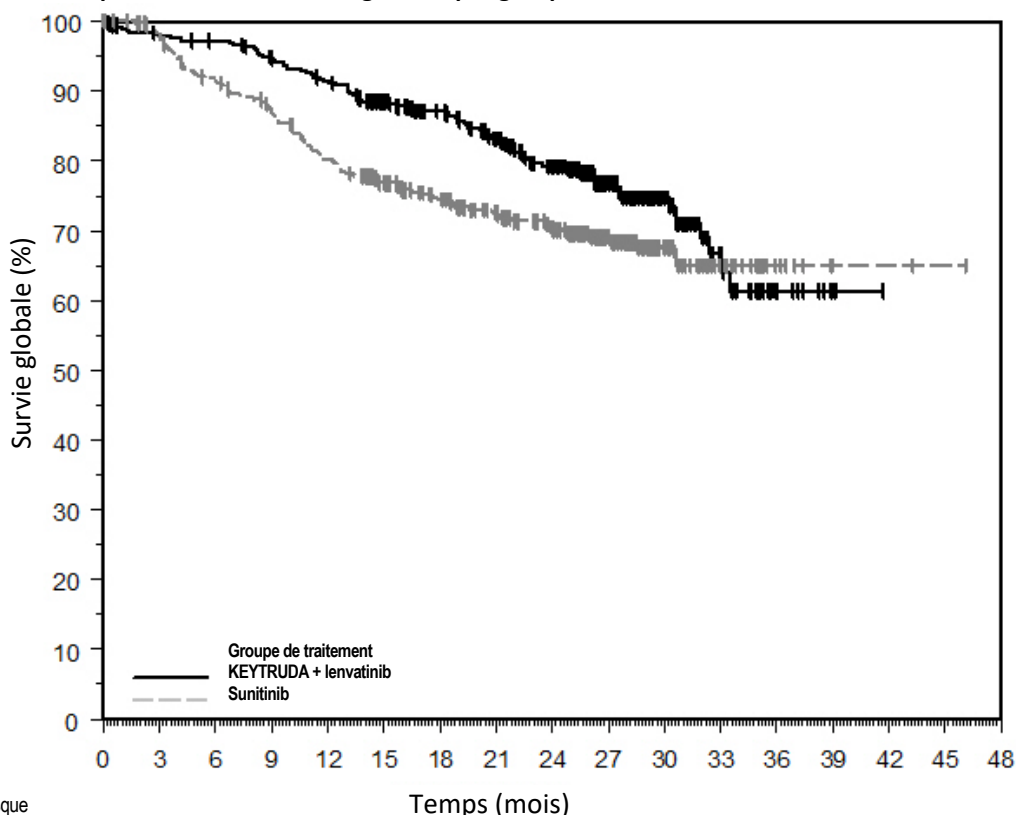
Les analyses exploratoires chez les patients ayant répondu au traitement indiquent une durée médiane de réponse de 25,8 mois (intervalle : de 1,64+ à 36,76+ mois) chez les patients traités avec LENVIMA en association avec le pembrolizumab et de 14,6 mois (intervalle : de 1,64+ à 33,15+ mois) chez les patients traités avec le sunitinib. Des analyses exploratoires supplémentaires ont indiqué un bénéfice constant du traitement en matière de SSP dans l'ensemble des trois catégories de risque du MSKCC prédéterminées.

Figure 25 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression, par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-581



Nombre de patients à risque	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
KEYTRUDA + lenvatinib	355	321	300	276	259	235	213	186	160	136	126	106	80	56	30	14	6	3	1	1	0
Sunitinib	357	262	218	145	124	107	85	69	62	49	42	32	25	16	9	3	2	1	0	0	0

Figure 26 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale, par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-581



Nombre de patients à risque

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
KEYTRUDA + lenvatinib	355	342	338	327	313	280	253	222	188	129	66	26	10	2	0	0	0
Sunitinib	357	332	307	289	264	236	207	186	160	112	60	25	7	2	2	1	0

Traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal

KEYNOTE-564 : étude contrôlée par placebo portant sur le traitement adjuvant des adultes atteints d'un AR réséqué

L'efficacité de KEYTRUDA®, administré comme traitement adjuvant contre l'AR, a été évaluée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-564, une étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, à laquelle ont participé 994 patients qui présentaient un risque modéré/élevé ou élevé de récurrence de l'AR ou qui étaient au stade M1 et ne montraient aucun signe de maladie (ASM). Les critères de la catégorie de risque modéré/élevé étaient les suivants : pT2 (grade 4 ou sarcomatoïde); pT3 (tout grade) sans atteinte ganglionnaire (N0) ni métastases à distance (M0). Quant aux critères de la catégorie de risque élevé, ils regroupaient les suivants : pT4 (tout grade) sans atteinte ganglionnaire (N0) ni métastases à distance (M0); tout pT (tout grade) avec atteinte ganglionnaire, mais sans métastases à distance (M0). Les patients affichant un statut M1 ASM étaient ceux qui présentaient une maladie métastatique et qui avaient subi une résection totale des lésions primaires et métastatiques. Les patients doivent avoir subi une néphrectomie partielle comme mesure de néphroprotection ou une néphrectomie radicale complète (ainsi qu'une résection totale des lésions métastatiques solides isolées présentes dans les tissus mous, chez les participants ayant un statut M1 ASM) et présenter des marges chirurgicales négatives au moins 4 semaines avant la sélection. Les patients atteints d'une maladie auto-immune évolutive ou d'une affection nécessitant un traitement immuno-suppresseur ont été exclus de l'étude, de même que ceux qui avaient déjà reçu un traitement à action générale contre un AR à un stade avancé. Les patients ont été répartis au hasard (selon un rapport 1:1) pour recevoir KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines (n = 496) ou un placebo (n = 498) pendant une

période maximale de un an ou jusqu'à constatation d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité intolérable. La répartition aléatoire a d'abord été stratifiée en fonction du statut métastatique (M0, M1 ASM) au sein du groupe M0, puis en fonction de l'indice fonctionnel de l'ECOG (0 vs 1) et de la région géographique (aux États-Unis vs ailleurs qu'aux États-Unis). Les patients ont subi des examens d'imagerie toutes les 12 semaines pendant les deux premières années suivant la répartition aléatoire, puis toutes les 16 semaines de la 3^e à la 5^e année, puis toutes les 24 semaines au cours des années suivantes.

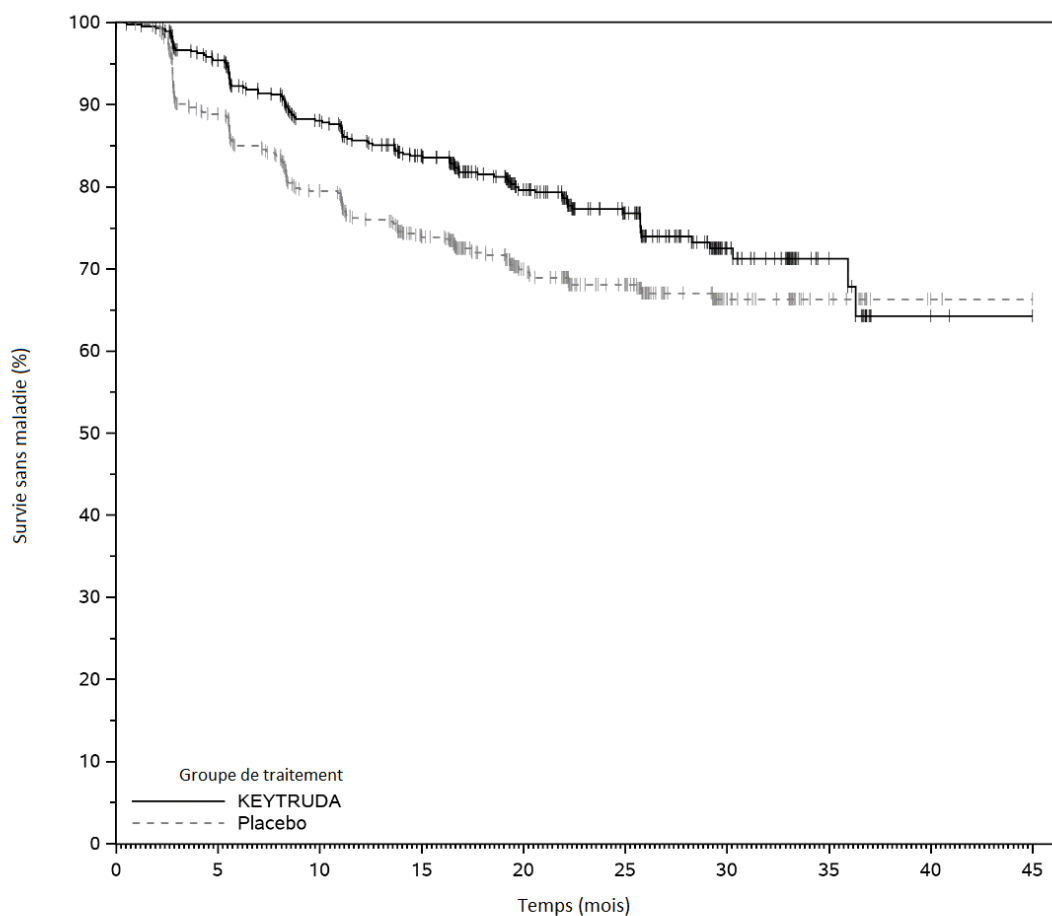
Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient généralement comparables dans les deux groupes de traitement. Au total, 86 % des patients présentaient un risque modéré/élevé de maladie, 8 % présentaient un risque élevé et 6 % présentaient un statut M1 ASM. Quatre-vingt-douze pour cent des patients avaient subi une néphrectomie radicale et 8 % avaient subi une néphrectomie partielle. Parmi les 994 patients de l'étude, les caractéristiques initiales étaient les suivantes : âge médian de 60 ans (intervalle : de 25 à 84 ans); 33 % étaient âgés de 65 ans ou plus; 71 % étaient des hommes; 85 % avaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 et 15 %, un indice fonctionnel de l'ECOG de 1. Quatre-vingt-quatorze pour cent des patients ne présentaient aucune atteinte ganglionnaire (N0); la maladie n'était pas de type sarcomatoïde dans 84 % des cas; les tumeurs étaient de stade pT2 (grade 4 ou de type sarcomatoïde) ou de stade pT3 dans 86 % des cas; elles étaient de stade pT4 ou avec atteinte ganglionnaire dans 8 % des cas; enfin, 6 % des patients avaient un statut M1 ASM.

Le principal paramètre d'efficacité mesuré était la survie sans maladie (SSM), évaluée par les chercheurs et définie comme le temps écoulé avant une récurrence de la maladie, l'apparition de métastases ou le décès. Le principal paramètre d'efficacité secondaire était la survie globale (SG). Au moment de l'analyse provisoire prédéterminée, la durée médiane du suivi était de 23,9 mois (intervalle : de 2,5 à 41,5 mois). Des améliorations significatives sur le plan statistique quant à la SSM ont été mises en évidence chez les patients qui avaient été répartis de façon aléatoire dans le groupe recevant KEYTRUDA® comparativement à ceux du groupe placebo. Les données relatives à la SG n'étaient pas complètes et ne faisaient état que de 18 décès parmi les 496 patients du groupe KEYTRUDA® et de 33, parmi les 498 patients du groupe placebo. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le [Tableau 84](#) et la [Figure 27](#).

Tableau 84 – Résultats d'efficacité lors de l'étude KEYNOTE-564

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines n = 496	Placebo n = 498
SSM		
Nombre (%) de patients présentant un événement	109 (22 %)	151 (30 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	Non atteinte	Non atteinte
Rapport de risque* (IC à 95 %)	0,68 (0,53 à 0,87)	
Valeur de p	0,0010 [†]	
Taux de SSM à 24 mois (IC à 95 %)	77 % (73 à 81)	68 % (64 à 72)
* Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.		
† Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié. Valeur de p unilatérale, avec une limite de 0,0114.		

Figure 27 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-564



Nombre de patients à risque

KEYTRUDA	496	457	414	371	233	151	61	21	1	0
Placebo	498	436	389	341	209	145	56	19	1	0

Cancer de la tête et du cou

KEYNOTE-048 : étude contrôlée portant sur une monothérapie ou un traitement d'association administré en première intention à des patients atteints d'un CETC

L'efficacité de KEYTRUDA® a été évaluée au cours de l'étude KEYNOTE-048, une étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif, menée auprès de patients atteints d'un CETC métastatique ou récurrent qui n'avaient pas reçu auparavant de traitement à action générale pour une maladie récurrente ou métastatique et qui étaient considérés comme incurables au moyen des traitements locaux. Les patients atteints d'une maladie auto-immune évolutive ayant nécessité un traitement à action générale dans les deux dernières années ou d'une maladie ayant nécessité une immunosuppression ont été exclus de l'étude. La répartition aléatoire des sujets a été stratifiée en fonction du niveau d'expression du PD-L1 dans la tumeur (PCT $\geq 50\%$ ou $< 50\%$), de la présence d'infection par le VPH (positif ou négatif) et de l'IF de l'ECOG (0 ou 1).

Les patients ont été répartis au hasard dans des groupes (selon un rapport 1:1:1) pour recevoir un des trois traitements suivants :

- KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines

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

Le traitement avec KEYTRUDA® s'est poursuivi jusqu'à confirmation de la progression de la maladie par l'investigateur, conformément aux critères RECIST 1.1, jusqu'à la survenue d'une toxicité intolérable ou pendant un maximum de 24 mois. Le groupe de sujets recevant du pembrolizumab qui, à l'interruption du pembrolizumab, présentait une maladie stable ou une réponse encore meilleure était admissible à une année supplémentaire de traitement avec le pembrolizumab si la maladie avait progressé après l'interruption du médicament à l'étude. Les patients cliniquement stables et qui, selon l'investigateur, étaient susceptibles de tirer profit du traitement, pouvaient continuer à recevoir KEYTRUDA® malgré une progression de leur maladie, conformément aux critères RECIST 1.1. Le statut de la tumeur a été évalué à 9 semaines, puis toutes les 6 semaines au cours de la première année, et enfin toutes les 9 semaines dans les 24 mois suivants.

Tableau 85 – Caractéristiques initiales de l'étude KEYNOTE-048

	KEYTRUDA® Chimiothérapie à base de platine FU n = 281	KEYTRUDA® n = 301	Traitement standard* n = 300
Hommes	80 %	83 %	87 %
Femmes	20 %	17 %	13 %
Âge (médiane)	61 ans	62 ans	61 ans
Âge (intervalle)	20-85 ans	22-94 ans	22-84 ans
Indice ECOG			
0	39 %	40 %	40 %
1	61 %	60 %	60 %
Fumeurs ou ex-fumeurs	80 %	79 %	78 %
VPH positif	21 %	21 %	22 %
SCP ≥ 1	86 %	85 %	85 %
SCP ≥ 20	45 %	44 %	41 %
TPS ≥ 50 %	24 %	22 %	22 %
Groupe ethnique			
Blanc	72 %	73 %	75 %
Asiatique	21 %	19 %	18 %
Stade du cancer au début de l'étude			
IVa	18 %	20 %	20 %
IVb	5 %	4 %	7 %
IVc	72 %	72 %	68 %

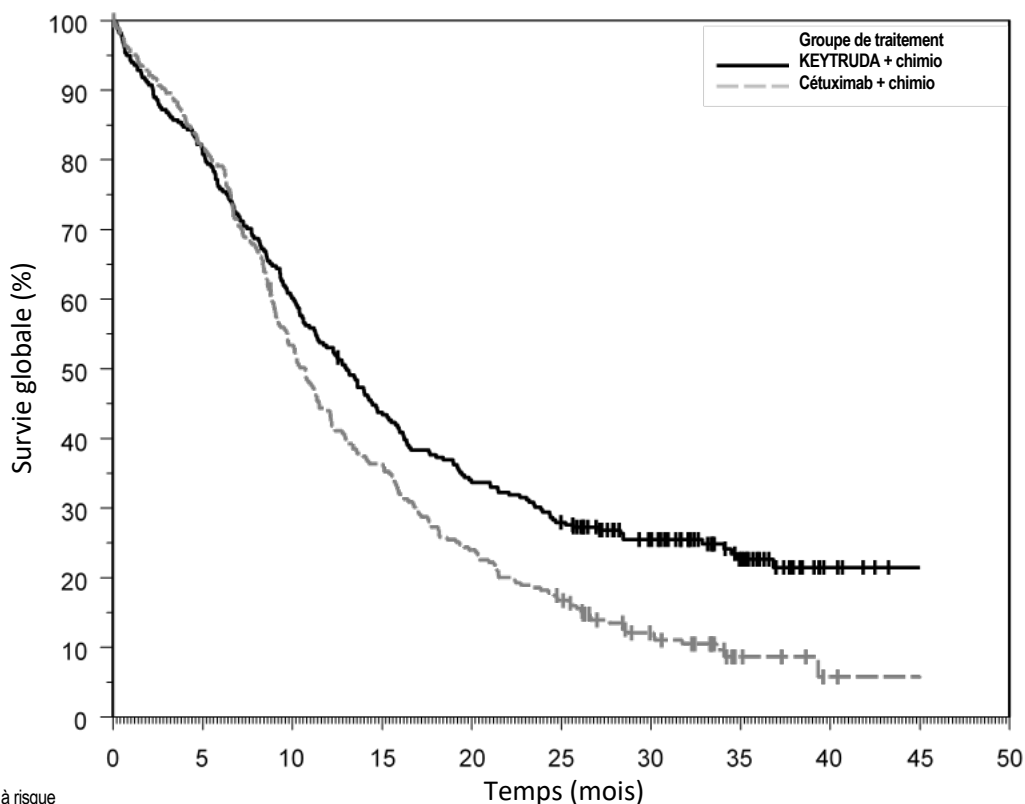
Les paramètres d'efficacité principaux étaient la SG et la SSP (selon une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1). Le TRG, selon une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1, était un paramètre d'efficacité secondaire. L'étude a révélé une amélioration significative sur le plan statistique quant à la

SG pour les patients qui avaient été répartis de façon aléatoire dans le groupe de traitement recevant KEYTRUDA® en association avec la chimiothérapie comparativement au traitement standard. L'étude a montré des améliorations significatives sur le plan statistique quant à la SG pour les patients dont les tumeurs exprimaient le PD-L1 (SCP ≥ 1) et qui avaient été répartis de façon aléatoire dans le groupe de traitement recevant le pembrolizumab en monothérapie comparativement au traitement standard. Le [Tableau 86](#) et le [Tableau 87](#) ainsi que la [Figure 28](#) et la [Figure 29](#) décrivent les principaux résultats liés à l'efficacité pour KEYTRUDA® dans le cadre de l'étude KEYNOTE-048.

Tableau 86 – Résultats d'efficacité pour le traitement avec KEYTRUDA® en association avec la chimiothérapie dans l'étude KEYNOTE-048, lors de l'analyse définitive

Paramètre	KEYTRUDA® Chimiothérapie à base de platine FU n = 281	Traitement standard* n = 278
Paramètre d'efficacité principal SG		
Nombre (%) de patients présentant un événement	213 (76 %)	247 (89 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	13,0 (10,9; 14,7)	10,7 (9,3; 11,7)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,72 (0,60; 0,87)	
Valeur de p [‡]	0,00025	
Paramètre d'efficacité principal SSP		
Nombre (%) de patients présentant un événement	250 (89 %)	260 (94 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	4,9 (4,7; 6,1)	5,2 (4,9; 6,1)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,93 (0,78; 1,11)	
Valeur de p [‡]	0,2121	
* Cétuximab, platine et FU.		
† Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.		
‡ Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié.		

Figure 28 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale pour KEYTRUDA® en association avec la chimiothérapie dans l'étude KEYNOTE-048 à l'analyse définitive



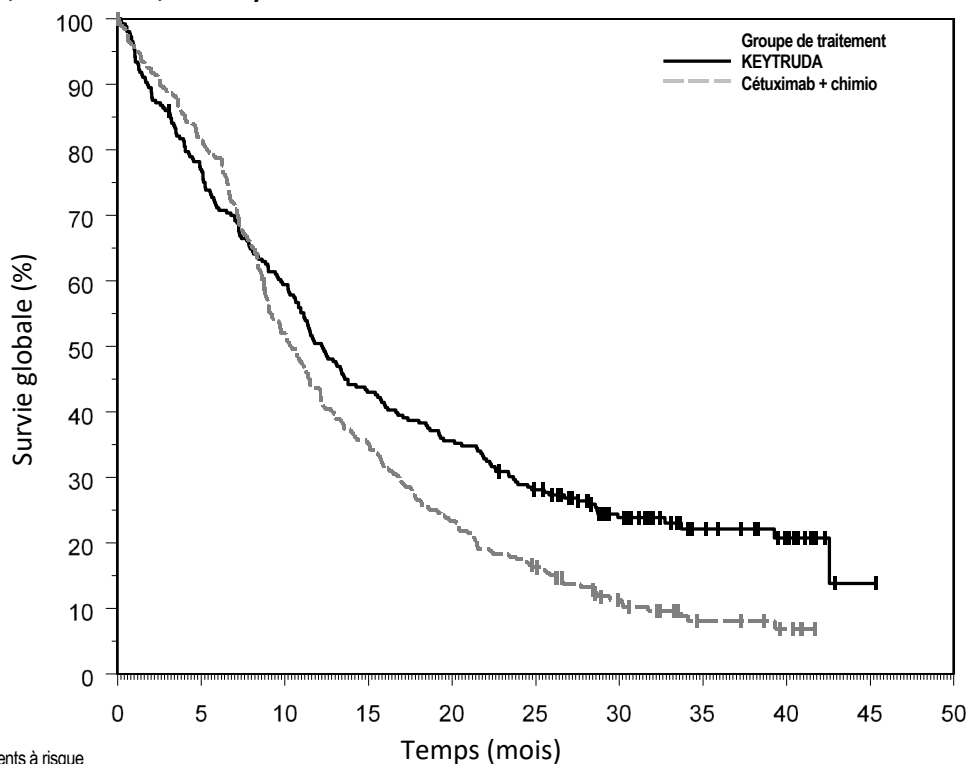
Nombre de patients à risque

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
KEYTRUDA + chimio	281	227	169	122	94	77	55	29	5	0	0
Cétuximab + chimio	278	227	147	100	66	45	23	6	1	0	0

Tableau 87 – Résultats d'efficacité pour le traitement avec KEYTRUDA® en monothérapie dans l'étude KEYNOTE-048, avec SCP ≥ 1 à l'analyse définitive

Paramètre	KEYTRUDA® n = 257	Traitement standard* n = 255
Paramètre d'efficacité principal SG		
Nombre (%) de patients présentant un événement	197 (77 %)	229 (90 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,74 (0,61; 0,90)	
Valeur de p [‡]	0,00133	
Paramètre d'efficacité principal SSP		
Nombre (%) de patients présentant un événement	228 (89 %)	237 (93 %)
Durée médiane en mois (IC à 95 %)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	1,13 (0,94; 1,36)	
Valeur de p [‡]	0,8958	
* Cétuximab, platine et FU.		
† Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.		
‡ Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié.		

Figure 29 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale pour KEYTRUDA® en monothérapie dans l'étude KEYNOTE-048, avec SCP ≥ 1, à l'analyse définitive



Nombre de patients à risque		Temps (mois)										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	
KEYTRUDA	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0	
Cétuximab + chimio	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0	

La durée de la réponse a été analysée à titre de paramètre d'efficacité exploratoire. Une durée de la réponse médiane en mois plus longue (intervalle) a été observée pour KEYTRUDA® en monothérapie (20,9 [1,5+; 34,8+]) comparativement au traitement standard (4,5 [1,2+; 30,6]) chez les patients dont les tumeurs exprimaient le PD-L1 (SCP ≥ 1), ou pour KEYTRUDA® en association avec la chimiothérapie (6,7 [1,6+; 30,4+]) comparativement au traitement standard (4,3 [1,2+; 27,9+]).

Dans le cadre d'analyses exploratoires, une association positive entre le SCP et les bienfaits du traitement a été observée.

Cancer de l'œsophage

KEYNOTE-590 : étude contrôlée portant sur un traitement d'association administré à des patients atteints d'un carcinome de l'œsophage n'ayant jamais été traités

L'efficacité de KEYTRUDA® comme traitement de première intention a été évaluée au cours de l'étude KEYNOTE-590, une étude multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée auprès de 749 patients atteints d'un carcinome de l'œsophage localement avancé (non résécable ni traitable par radiothérapie) ou métastatique ou d'un adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique (type 1 de Siewert). Pour participer, les patients devaient, au début de l'étude, présenter une fonction adéquate des organes et fournir des échantillons tumoraux (échantillons nouvellement obtenus ou archivés) afin qu'un laboratoire central détermine l'expression du PD-L1. Le statut d'expression du PD-L1 a été déterminé à l'aide de la trousse PD-L1 IHC 22C3 PharmDx. Les patients atteints d'une maladie

auto-immune évolutive, d'une affection nécessitant un traitement immuno-suppresseur ou d'un adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique HER2 positif connu ou qui avaient déjà reçu un traitement inhibant le point de contrôle immunitaire ont été exclus de l'étude.

La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'histologie tumorale (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome), la région géographique (Asie ou extérieur de l'Asie) et l'indice fonctionnel ECOG (0 ou 1). Les patients ont été répartis au hasard (1:1) dans l'un des groupes de traitement décrits ci-dessous; tous les médicaments à l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse :

- KEYTRUDA® à raison de 200 mg au jour 1 de chaque cycle de trois semaines en association avec le cisplatine à raison de 80 mg/m² par voie intraveineuse au jour 1 de chaque cycle de trois semaines pour un maximum de six cycles et le fluorouracile (FU) à raison de 800 mg/m² par voie intraveineuse par jour du jour 1 au jour 5 de chaque cycle de trois semaines, ou selon la norme locale pour l'administration du FU, pendant une période maximale de 24 mois.
- Placebo au jour 1 de chaque cycle de trois semaines en association avec le cisplatine à raison de 80 mg/m² par voie intraveineuse au jour 1 de chaque cycle de trois semaines pour un maximum de six cycles et le FU à raison de 800 mg/m² par voie intraveineuse par jour du jour 1 au jour 5 de chaque cycle de trois semaines, ou selon la norme locale pour l'administration du FU, pendant une période maximale de 24 mois.

Le traitement avec KEYTRUDA® ou la chimiothérapie s'est poursuivi jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie. Les patients répartis de façon aléatoire dans le groupe recevant KEYTRUDA® ont été autorisés à poursuivre au-delà de la première progression de la maladie telle que définie par les critères RECIST v1.1 si leur état clinique était stable, jusqu'à l'obtention des premières preuves radiographiques confirmant la progression de la maladie au moins 4 semaines plus tard dans le cadre d'exams d'imagerie répétés. En l'absence de progression de la maladie, les patients traités avec KEYTRUDA® pouvaient poursuivre le traitement pendant 24 mois au maximum.

Tableau 88 – Caractéristiques initiales de l'étude KEYNOTE-590

	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Cisplatine FU n = 373	Placebo Cisplatine FU n = 376
Hommes	82 %	85 %
Femmes	18 %	15 %
Âge (médiane)	64 ans	62 ans
Âge (intervalle)	28 à 94 ans	27 à 89 ans
Race		
Blanche	37 %	37 %
Asiatique	54 %	53 %
Indice ECOG		
0	40 %	40 %
1	60 %	60 %
Stadification des métastases		
M0	8 %	10 %
M1	92 %	90 %

	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Cisplatine FU n = 373	Placebo Cisplatine FU n = 376
Histologie		
Adénocarcinome	27 %	27 %
Carcinome épidermoïde	74 %	73 %

Les paramètres d'efficacité principaux étaient la SG et la SSP, telles qu'évaluées par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1. L'étude comportait des analyses prédéterminées de la SG et de la SSP fondées sur l'histologie de la tumeur épidermoïde et l'expression du PD-L1 (SCP \geq 10) chez tous les patients. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient le TRO et la DR, selon les critères RECIST v1.1, tels qu'évalués par l'investigateur.

L'étude a révélé une amélioration significative sur le plan statistique quant à la SG et la SSP chez les patients qui avaient été répartis de façon aléatoire dans le groupe de traitement recevant KEYTRUDA® en association avec le cisplatine et le FU comparativement à la chimiothérapie à base de cisplatine et de FU.

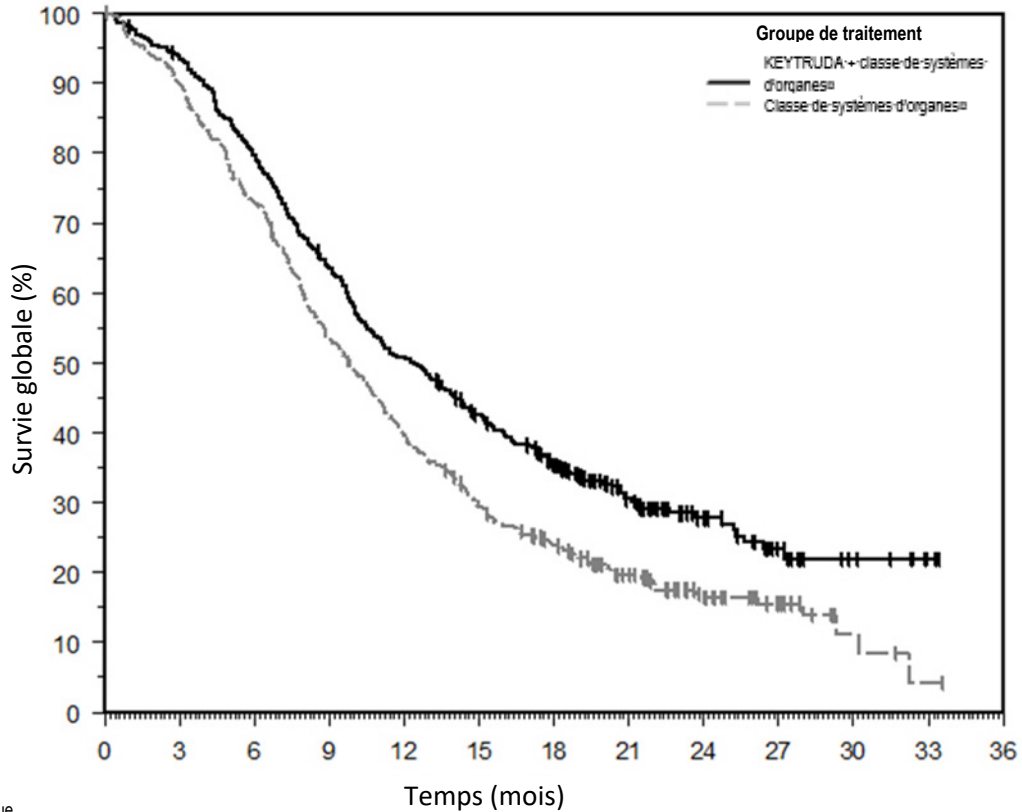
Le [Tableau 89](#) et les [Figure 30](#) et [Figure 31](#) résument les principaux paramètres d'efficacité pour l'étude KEYNOTE-590 chez tous les patients répartis aléatoirement (population en intention de traiter).

Tableau 89 – Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un carcinome de l'œsophage localement avancé ou métastatique et d'un adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique dans le cadre de l'étude KEYNOTE-590 (population en intention de traiter)

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Cisplatine FU n = 373	Placebo Cisplatine FU n = 376
SG^a		
Nombre (%) de patients ayant présenté un événement	262 (70 %)	309 (82 %)
Médiane en mois* (IC à 95 %)	12,4 (10,5 à 14,0)	9,8 (8,8 à 10,8)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,73 (0,62 à 0,86)	
Valeur de p (test logarithmique par rangs stratifié)	< 0,0001	
SSP^{‡a}		
Nombre (%) de patients ayant présenté un événement	297 (79,6 %)	333 (88,6 %)
Médiane en mois* (IC à 95 %)	6,3 (6,2 à 6,9)	5,8 (5,0 à 6,0)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,65 (0,55 à 0,76)	
Valeur de p (test logarithmique par rangs stratifié)	< 0,0001	
Taux de réponse objective^{§a}		
TRO en % (IC à 95 %)	45 % (39,9 à 50,2)	29,3 % (24,7 à 34,1)
Taux de réponse complète	6,4 %	2,4 %
Taux de réponse partielle	38,6 %	26,9 %
Valeur de p (Miettinen et Nurminen)	< 0,0001	
^a Les limites de la valeur de p correspondantes au moment de l'analyse provisoire pour la SG, la SSP et le TRO étaient de 0,01421, de 0,02477 et de 0,025, respectivement, une fois apportée la correction visant à tenir compte de la multiplicité des tests. * Basée sur la méthode de Kaplan-Meier [†] Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox [‡] Établis par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 [§] Basé sur les patients ayant obtenu une meilleure réponse globale, soit une réponse complète ou partielle confirmée		

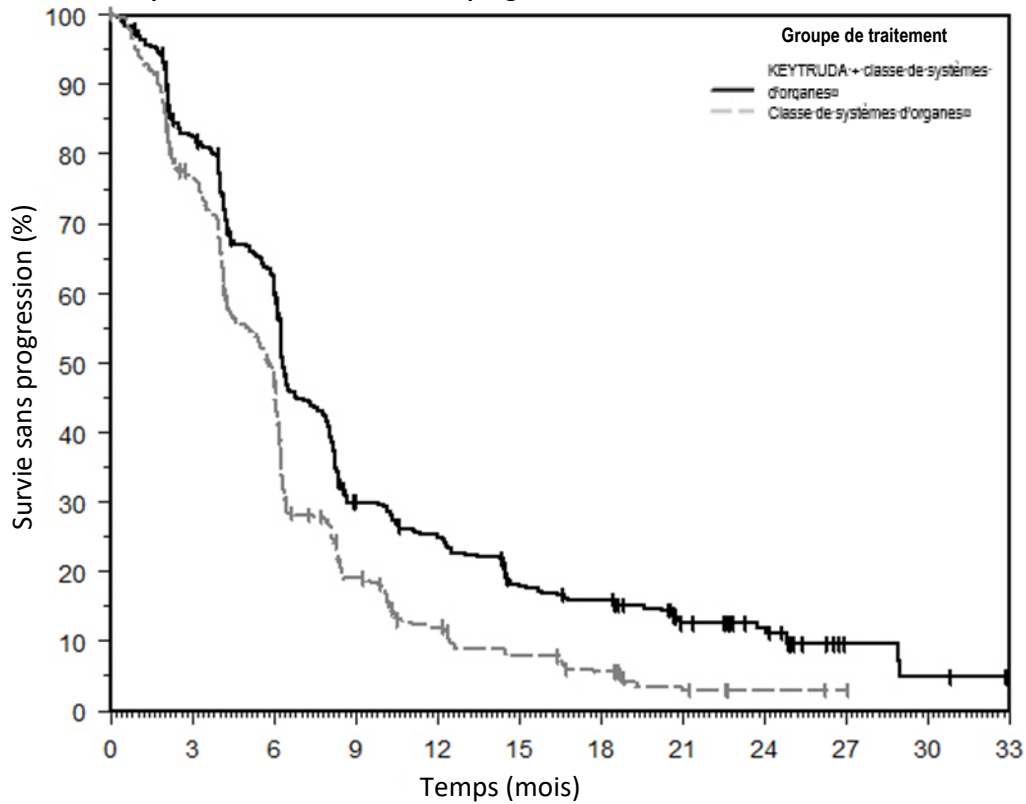
La durée de la réponse (DR) a été analysée à titre de paramètre d'efficacité secondaire. La durée médiane de la réponse chez les patients recevant KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie était de 8,3 mois (intervalle : 1,2+ à 31,0+) et, chez les patients recevant le traitement standard, de 6,0 mois (intervalle : 1,5+ à 25,0+).

Figure 30 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude KEYNOTE-590



Nombre de patients à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
KEYTRUDA + norme de soins	373	348	295	235	187	151	118	68	36	17	7	2	0
Norme de soins	376	338	274	200	147	108	82	51	28	15	4	1	0

Figure 31 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude KEYNOTE-590



Nombre de patients à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
KEYTRUDA + norme de soins	373	289	210	96	79	55	45	25	17	4	2	0
Norme de soins	376	278	172	62	36	22	14	6	2	1	0	0

Tableau 90 – Résultats d'efficacité en ce qui a trait à la survie globale chez les patients atteints d'un CEO exprimant le PD-L1 avec un SCP ≥ 10 , d'un CEO et d'une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP ≥ 10 dans l'étude KEYNOTE-590

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Cisplatine FU	Placebo Cisplatine FU
CEO exprimant le PD-L1 avec un SCP $\geq 10^a$		
	n = 143	n = 143
Nombre (%) de patients ayant présenté un événement	94 (65,7)	121 (84,6)
Médiane en mois* (IC à 95 %)	13,9 (11,1 à 17,7)	8,8 (7,8 à 10,5)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,57 (0,43 à 0,75)	
Valeur de p (test logarithmique par rangs stratifié)	< 0,0001	
CEO^a		
	n = 274	n = 274
Nombre (%) de patients ayant présenté un événement	190 (69,3)	222 (81,0)
Médiane en mois* (IC à 95 %)	12,6 (10,2 à 14,3)	9,8 (8,6 à 11,1)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,72 (0,60 à 0,88)	
Valeur de p (test logarithmique par rangs stratifié)	0,0006	
Tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP $\geq 10^a$		
	n = 186	n = 197
Nombre (%) de patients ayant présenté un événement	124 (66,7)	165 (83,8)

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines Cisplatine FU	Placebo Cisplatine FU
Médiane en mois* (IC à 95 %)	13,5 (11,1 à 15,6)	9,4 (8,0 à 10,7)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,62 (0,49 à 0,78)	
Valeur de p (test logarithmique par rangs stratifié)	< 0,0001	
^a Les limites de la valeur de p correspondantes au moment de l'analyse provisoire pour la SG chez les patients atteints d'un CEO exprimant le PD-L1 avec un SCP ≥ 10, d'un CEO et d'une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP ≥ 10 étaient de 0,0067, de 0,01003 et de 0,01414, respectivement, une fois apportée la correction visant à tenir compte de la multiplicité des tests. * Basée sur la méthode de Kaplan-Meier [†] Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox [‡] Établis par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 CEO : carcinome épidermoïde de l'œsophage		

Analyse exploratoire

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage (n = 201), la SG médiane était de 11,6 mois (IC à 95 % : 9,7 à 15,2) dans le groupe recevant KEYTRUDA® et de 9,9 mois (IC à 95 % : 7,8 à 12,3) dans le groupe recevant le placebo, le RR étant de 0,74 (IC à 95 % : 0,52 à 1,02). Chez les patients qui présentaient une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP < 10 (n = 347), la SG médiane était de 10,5 mois (IC à 95 % : 9,7 à 13,5) dans le groupe recevant KEYTRUDA® et de 10,6 mois (IC à 95 % : 8,8 à 12,0) dans le groupe recevant le placebo, le RR étant de 0,86 (IC à 95 % : 0,68 à 1,10). Chez les patients qui présentaient un carcinome épidermoïde exprimant le PD-L1 avec un SCP < 10 (n = 247), la SG médiane était de 10,5 mois (IC à 95 % : 9,2 à 13,5) dans le groupe recevant KEYTRUDA® et de 11,1 mois (IC à 95 % : 9,1 à 12,4) dans le groupe recevant le placebo, le RR étant de 0,99 (IC à 95 % : 0,74 à 1,32).

Cancer du sein triple négatif

KEYNOTE-355 : étude contrôlée portant sur un traitement d'association administré à des patients atteints d'un CSTN non résécable, localement récidivant ou métastatique n'ayant jamais été traités
L'efficacité de KEYTRUDA® en association avec le paclitaxel, le nab-paclitaxel, ou la gemcitabine et le carboplatine a été évaluée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-355, une étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo et avec répartition aléatoire. Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : être atteint d'un CSTN non résécable, localement récidivant ou métastatique sans égard au statut d'expression du PD-L1 de la tumeur, et n'avoir reçu aucun traitement de chimiothérapie contre une maladie métastatique. Les patients atteints d'une maladie auto-immune évolutive ayant nécessité un traitement à action générale dans les deux dernières années ou d'une maladie ayant nécessité une immunosuppression ont été exclus de l'étude. La répartition aléatoire a fait l'objet d'une stratification en fonction de l'agent chimiothérapeutique utilisé (paclitaxel ou nab-paclitaxel vs gemcitabine et carboplatine), de l'expression du PD-L1 (pourcentage de cellules tumorales [PCT] ≥ 1 vs PCT < 1) déterminée par un test d'immunohistochimie utilisé lors des études cliniques (PD-L1 IHC 22C3 PharmDx*) et du fait d'avoir reçu au préalable une chimiothérapie néoadjuvante au moyen d'un agent appartenant à la même classe thérapeutique (oui vs non).

Au total, 847 patients ont été répartis au hasard dans un des groupes suivants (selon un rapport 2:1). Tous les médicaments à l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse.

- KEYTRUDA® à raison de 200 mg au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines, en association avec le nab-paclitaxel à raison de 100 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours, ou le paclitaxel à raison de 90 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours, ou la gemcitabine à raison de 1 000 mg/m² et le carboplatine à une ASC cible de 2 mg/mL/min aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours (n = 566).
- Placebo au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines, en association avec le nab-paclitaxel à raison de 100 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours, ou le paclitaxel à raison de 90 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours, ou la gemcitabine à raison de 1 000 mg/m² et le carboplatine à une ASC cible de 2 mg/mL/min aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours (n = 281).

Le statut de la tumeur a été évalué aux semaines 8, 16 et 24, puis toutes les 9 semaines pendant la première année, et toutes les 12 semaines par la suite. Le traitement avec KEYTRUDA® ou le placebo s’est poursuivi jusqu’à confirmation de la progression de la maladie par l’investigateur, conformément aux critères RECIST 1.1, jusqu’à la survenue d’une toxicité intolérable ou pendant un maximum de 24 mois. Les patients cliniquement stables et qui, selon l’investigateur, étaient susceptibles de tirer profit du traitement pouvaient continuer à recevoir KEYTRUDA® malgré la progression de leur maladie, établie conformément aux critères RECIST 1.1.

La population à l’étude présentait les caractéristiques suivantes : l’âge médian était de 53 ans (intervalle de 22 à 85 ans, dont 21 % ayant 65 ans ou plus), 100 % étaient de sexe féminin, 68 % de race blanche, 21 % d’origine asiatique, 4 % de race noire, 60 % avaient un indice fonctionnel de l’ECOG de 0, et 40 % un indice fonctionnel de l’ECOG de 1, et 68 % étaient des femmes ménopausées. L’indice d’expression du PD-L1 (score combiné positif [SCP]) était d’au moins 1 et d’au moins 10 chez 75 % et 38 % des patients, respectivement.

Les principaux paramètres d’efficacité mesurés étaient la survie sans progression (SSP), évaluée au moyen d’une ECII, conformément aux critères RECIST 1.1, modifiés pour assurer le suivi d’au plus 10 lésions cibles et d’au plus 5 lésions cibles par organe, et la survie globale (SG) chez les patients présentant une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP ≥ 10. Les données définitives sur la SSP ont été analysées au moment de la deuxième analyse provisoire (AP2). Les autres paramètres d’efficacité étaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR) chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 (SCP ≥ 10, obtenu au moyen d’une évaluation centralisée indépendante menée à l’insu, conformément aux critères RECIST 1.1). Le [Tableau 91](#) et les [Figure 32](#) et [Figure 33](#) résument les principaux résultats de l’étude KEYNOTE-355.

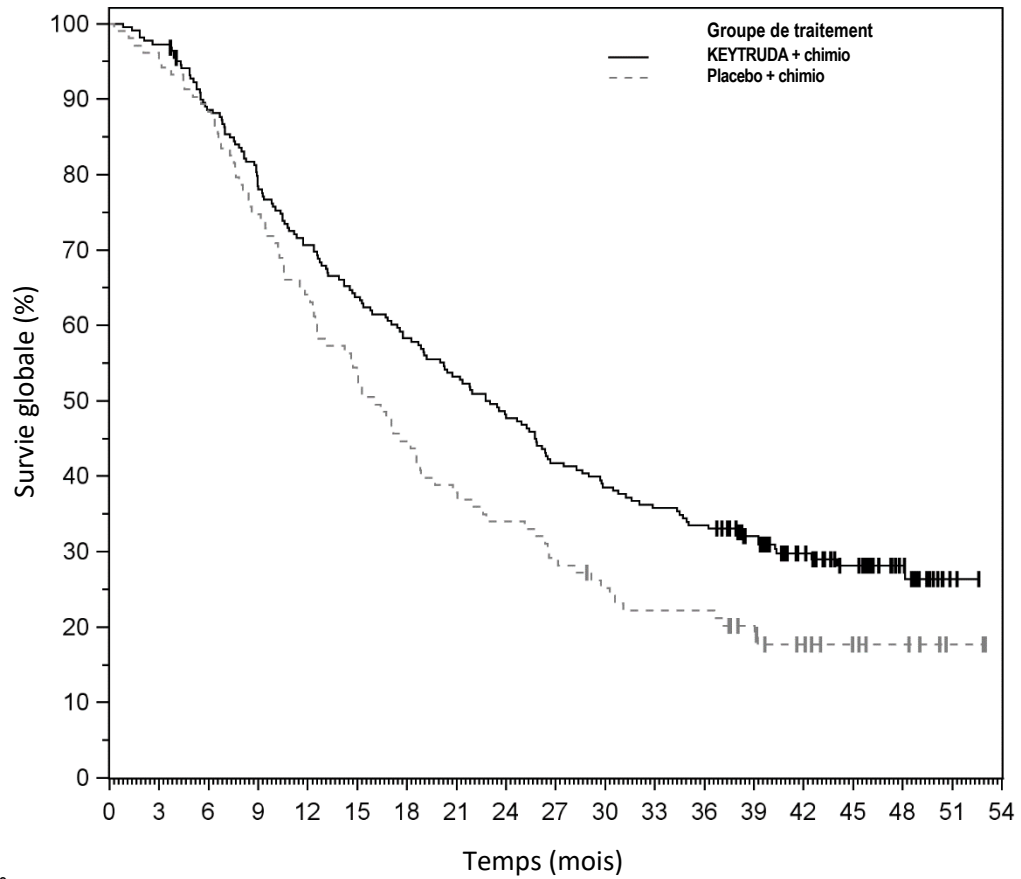
Tableau 91 – Résultats d’efficacité chez les patients atteints d’un CSTN non résécable, localement récidivant ou métastatique exprimant le PD-L1 avec un SCP ≥ 10 dans l’étude KEYNOTE-355

Paramètre	KEYTRUDA®+ chimiothérapie* n = 220	Placebo + chimiothérapie* n = 103
SG[†]		
Nombre (%) de patients ayant présenté un événement	155 (70 %)	84 (82 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	23,0 (19,0 à 26,3)	16,1 (12,6 à 18,8)
Rapport de risque [‡] (IC à 95 %)	0,73 (0,55 à 0,95)	
Valeur de p [§]	0,0093	

Paramètre	KEYTRUDA® + chimiothérapie* n = 220	Placebo + chimiothérapie* n = 103
SSP^{¶,§}		
Nombre (%) de patients ayant présenté un événement	136 (62 %)	79 (77 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	9,7 (7,6 à 11,3)	5,6 (5,3 à 7,5)
Rapport de risque [‡] (IC à 95 %)	0,65 (0,49 à 0,86)	
Valeur de p [§]	0,0012	
Taux de réponse objective (TRO)^{¶,§,†}		
TRO (IC à 95 %)	53 % (46 à 59)	41 % (31 à 51)
<p>* Chimiothérapie : paclitaxel, nab-paclitaxel, ou gemcitabine et carboplatine. † D'après l'analyse définitive prédéterminée (date limite de collecte des données : 15 juin 2021). ‡ Basé sur le modèle de régression de Cox. § Valeur de p unilatérale, calculée à l'aide du test logarithmique par rangs stratifié (comparativement à un seuil de signification de 0,0113). ¶ Établis au moyen d'une évaluation centralisée indépendante menée à l'insu, conformément aux critères RECIST 1.1. # D'après une analyse provisoire prédéterminée (date limite de collecte des données : 11 décembre 2019). ^p Valeur de p unilatérale, calculée à l'aide du test logarithmique par rangs stratifié (comparativement à un seuil de signification de 0,00411).</p>		

La durée de la réponse (DR) a été analysée à titre de paramètre d'efficacité secondaire. Au moment de l'analyse définitive, la durée médiane de la réponse était de 12,8 mois dans le groupe KEYTRUDA® + chimiothérapie et de 7,3 mois dans le groupe placebo + chimiothérapie.

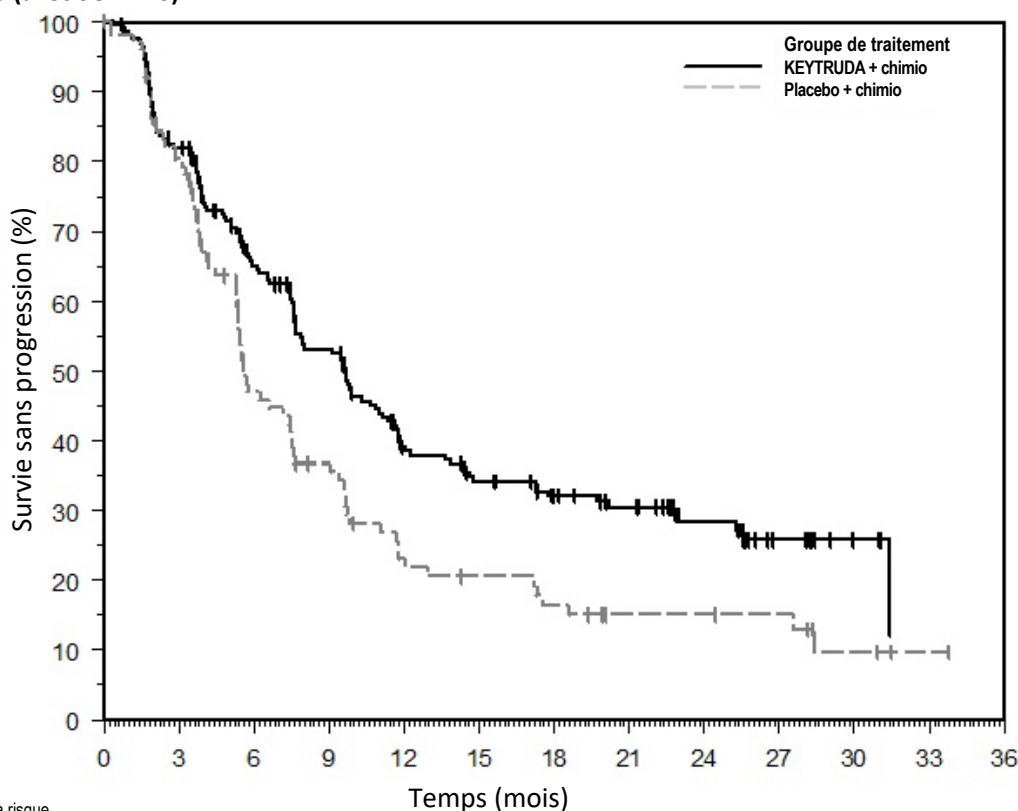
Figure 32 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-355 (avec SCP ≥ 10)



Nombre de patients à risque

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

Figure 33 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-355 (avec SCP ≥ 10)



Nombre de patients à risque

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
KEYTRUDA + chimio	220	173	122	96	63	52	44	37	25	12	5	0	0
Placebo + chimio	103	80	41	30	18	15	12	8	8	7	3	1	0

Cancer du sein triple négatif de stade précoce

KEYNOTE-522 : étude contrôlée, menée sur les traitements néoadjuvant et adjuvant des patients atteints d'un CSTN de stade précoce

L'efficacité de KEYTRUDA® comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie (le carboplatine et le paclitaxel, suivis de la doxorubicine ou de l'épirubicine en association avec le cyclophosphamide), puis comme traitement adjuvant, en monothérapie, a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (KEYNOTE-522). Les principaux critères d'admissibilité de cette étude étaient les suivants : avoir récemment reçu un diagnostic de CSTN de stade précoce à haut risque n'ayant jamais été traité (taille de la tumeur > 1 cm, mais ≤ 2 cm de diamètre avec une atteinte ganglionnaire ou tumeur > 2 cm de diamètre, sans égard à l'atteinte ganglionnaire), quelle que soit l'expression du PD-L1 dans les cellules tumorales. Les patients atteints d'une maladie auto-immune évolutive ayant nécessité un traitement à action générale au cours des deux dernières années ou d'une maladie ayant nécessité un traitement immunosuppresseur ont été exclus de l'étude. La répartition aléatoire a fait l'objet d'une stratification en fonction de l'envahissement ganglionnaire (oui ou non), de la taille de la tumeur (T1/T2 vs T3/T4) et de la décision de l'investigateur d'utiliser le carboplatine (administré toutes les 3 semaines vs toutes les semaines).

Les patients ont été répartis au hasard (selon un rapport 2:1) dans l'un des groupes de traitement décrits ci-dessous; tous les médicaments à l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse.

- **Groupe de traitement 1 :**
 - Avant la chirurgie, quatre cycles de KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines, au jour 1 des cycles 1 à 4 du schéma thérapeutique, en association avec :
 - le carboplatine
 - ASC de 5 mg/mL/min toutes les 3 semaines au jour 1 des cycles 1 à 4 du schéma thérapeutique
ou ASC de 1,5 mg/mL/min toutes les semaines aux jours 1, 8 et 15 des cycles 1 à 4 du schéma thérapeutique **et**
 - le paclitaxel à 80 mg/m² toutes les semaines aux jours 1, 8 et 15 des cycles 1 à 4 du schéma thérapeutique
 - Suivis de quatre autres cycles préopératoires avec KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines au jour 1 des cycles 5 à 8 du schéma thérapeutique en association avec :
 - la doxorubicine à 60 mg/m² **ou** l'épirubicine à 90 mg/m² toutes les 3 semaines au jour 1 des cycles 5 à 8 du schéma thérapeutique **et**
 - le cyclophosphamide à 600 mg/m² toutes les 3 semaines au jour 1 des cycles 5 à 8 du schéma thérapeutique
 - Après la chirurgie, 9 cycles de KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines ont été administrés.

- **Groupe de traitement 2 :**
 - Avant la chirurgie, quatre cycles de placebo toutes les 3 semaines, au jour 1 des cycles 1 à 4 du schéma thérapeutique, en association avec :
 - le carboplatine
 - ASC de 5 mg/mL/min toutes les 3 semaines au jour 1 des cycles 1 à 4 du schéma thérapeutique
ou ASC de 1,5 mg/mL/min toutes les semaines aux jours 1, 8 et 15 des cycles 1 à 4 du schéma thérapeutique **et**
 - le paclitaxel à 80 mg/m² toutes les semaines aux jours 1, 8 et 15 des cycles 1 à 4 du schéma thérapeutique
 - Suivis de quatre autres cycles préopératoires avec le placebo toutes les 3 semaines au jour 1 des cycles 5 à 8 du schéma thérapeutique en association avec :
 - la doxorubicine à 60 mg/m² **ou** l'épirubicine à 90 mg/m² toutes les 3 semaines au jour 1 des cycles 5 à 8 du schéma thérapeutique **et**
 - le cyclophosphamide à 600 mg/m² toutes les 3 semaines au jour 1 des cycles 5 à 8 du schéma thérapeutique
 - Après la chirurgie, 9 cycles de placebo toutes les 3 semaines ont été administrés.

Le traitement avec KEYTRUDA® ou le placebo s'est poursuivi jusqu'à la fin du traitement (17 cycles), jusqu'à une progression de la maladie empêchant la chirurgie définitive, jusqu'à une récurrence de la maladie pendant la phase adjuvante ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable.

Le paramètre d'efficacité principal était le taux de réponse pathologique complète (RPC) et la survie sans événement (SSE). La RPC était définie par l'absence de cancer infiltrant dans le sein et les ganglions lymphatiques (ypT0/Tis ypN0) et était évaluée par le pathologiste local, à l'insu, au moment de la chirurgie définitive. La SSE était définie comme le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la survenue du premier événement parmi les suivants : progression de la maladie empêchant d'effectuer une chirurgie définitive, récurrence locale ou distante, deuxième tumeur maligne primaire ou décès, quelle qu'en soit la cause. Un paramètre supplémentaire de l'efficacité était la survie globale (SG).

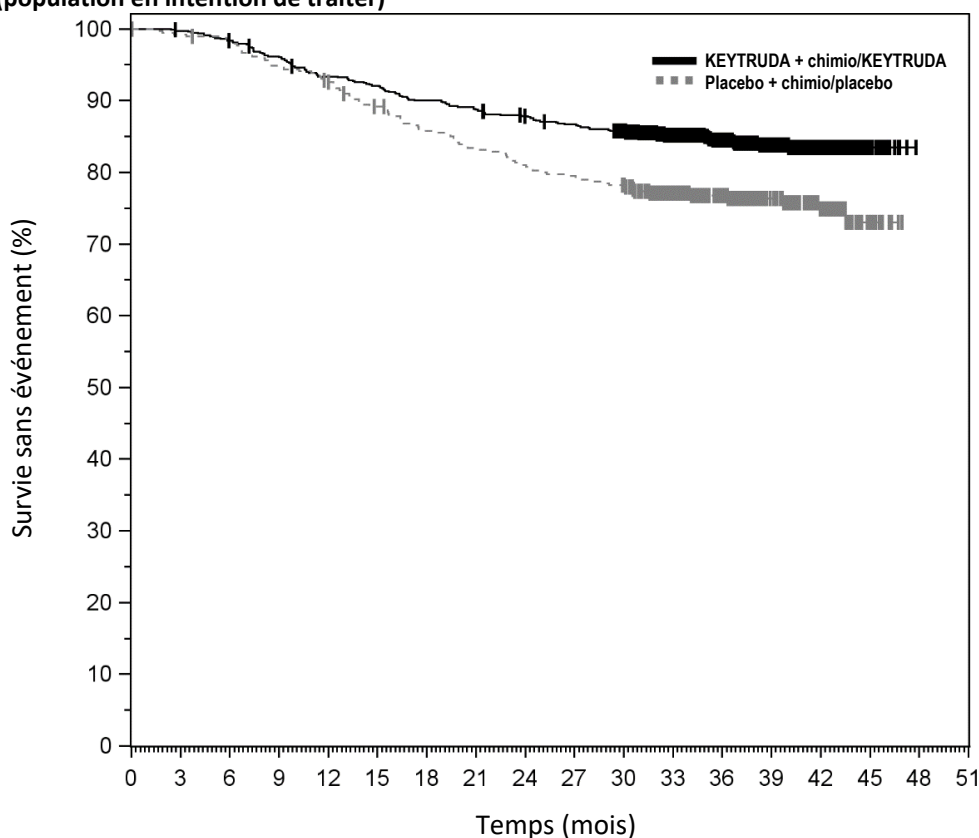
Au total, 1 174 patients ont été répartis au hasard comme suit : 784 patients dans le groupe KEYTRUDA® et 390 patients dans le groupe placebo. Les caractéristiques de la population étudiée étaient les suivantes : âge médian de 49 ans (fourchette : de 22 à 80 ans), 11 % ayant 65 ans ou plus, 99,9 % de femmes, 64 % de Blancs, 20 % d'Asiatiques et 5 % de Noirs, 87 % d'indice fonctionnel de l'ECOG de 1, 56 % de femmes non ménopausées et 44 % de femmes ménopausées, 7 % de tumeurs primaires classée T1, 68 % de T2, 19 % de T3 et 7 % de T4, 49 % d'atteinte ganglionnaire classée 0 (N0), N1 (40 %), N2 (11 %) et N3 (0,2 %), 75 % des patients étaient au stade II et 25 %, au stade III, enfin, 98,0 % des patients sous KEYTRUDA® et 97,7 % de ceux sous placebo avaient subi une intervention chirurgicale.

Les résultats de l'étude KEYNOTE-522 ont montré, à l'issue d'analyses prédéterminées, une amélioration statistiquement significative de la réponse pathologique complète et de la survie sans événement chez les patients répartis au hasard pour recevoir KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, suivi d'un traitement avec KEYTRUDA® en monothérapie, comparativement aux patients répartis au hasard pour recevoir un placebo en association avec une chimiothérapie, suivi d'un placebo administré seul. Au moment de l'analyse de la SSE, les données relatives à la SG n'étaient pas complètes (45 % du nombre d'événements requis pour l'analyse finale de la SG). À l'issue d'une analyse provisoire prédéterminée, la durée médiane du suivi pour les 784 patients traités avec KEYTRUDA® était de 37,8 mois (intervalle de 2,7 à 48 mois). Le [Tableau 92](#) et la [Figure 34](#) présentent un sommaire des résultats d'efficacité de l'étude.

Tableau 92 – Résultats sur l'efficacité chez les patients atteints d'un CSTN à un stade précoce dans l'étude KEYNOTE-522

Paramètre	KEYTRUDA® + chimiothérapie/KEYTRUDA®	Placebo + chimiothérapie/placebo
RPc (ypT0/tis ypN0)*	n = 401	n = 201
Nombre de patients présentant une RPc	260	103
Taux de RPc, en % (IC à 95 %)	64,8 (59,9 à 69,5)	51,2 (44,1 à 58,3)
Différence estimée entre les traitements, en % (IC à 95 %)†,‡	13,6 (5,4 à 21,8)	
Valeur p	0,00055	
SSE§	n = 784	n = 390
Nombre de patients présentant un événement (%)	123 (16 %)	93 (24 %)
Taux de SSE après 24 mois (IC à 95 %)	87,8 (85,3 à 89,9)	81,0 (76,8 à 84,6)
Rapport de risque (IC à 95 %)¶	0,63 (0,48 à 0,82)	
Valeur p#	0,00031	
<p>* D'après une analyse provisoire prédéterminée de la RPc (comparativement à un seuil de signification de 0,003) chez 602 patients. D'après une analyse de suivi portant sur l'ensemble de la population en intention de traiter (n = 1 174), la différence entre les taux de RPc était de 7,5 (IC à 95 % : 1,6 à 13,4).</p> <p>† D'après une analyse de suivi portant sur l'ensemble de la population en intention de traiter (n = 1 174), la différence entre les taux de RPc était de 7,5 (IC à 95 % : 1,6 à 13,4).</p> <p>‡ Basée sur la méthode de Miettinen et Nurminen, stratifiée en fonction de l'envahissement ganglionnaire, de la taille de la tumeur et de la décision de l'investigateur d'utiliser le carboplatine.</p> <p>§ D'après une analyse provisoire prédéterminée de la SSE (comparativement à un seuil de signification de 0,0052).</p> <p>¶ Basé sur le modèle de régression de Cox, avec la méthode de traitement des contraintes d'Efron et le traitement comme covariable stratifiée selon l'envahissement ganglionnaire, la taille de la tumeur et la décision de l'investigateur d'utiliser le carboplatine.</p> <p># Basée sur le test logarithmique par rangs stratifié selon l'envahissement ganglionnaire, la taille de la tumeur et la décision de l'investigateur d'utiliser le carboplatine.</p>		

Figure 34 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans événement par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-522 (population en intention de traiter)



Nombre de patients à risque	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
KEYTRUDA + chimio/KEYTRUDA																		
Placebo + chimio/placebo	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

Cancer du col de l'utérus

KEYNOTE-826 : étude contrôlée portant sur un traitement d'association administré à des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique

L'efficacité de KEYTRUDA® en association avec le paclitaxel et le cisplatine ou le paclitaxel et le carboplatine, avec ou sans bévacicumab, a été évaluée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-826, une étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo et avec répartition aléatoire, menée auprès de 617 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique de première intention qui n'avaient jamais reçu une chimiothérapie, sauf lorsque la chimiothérapie était utilisée en concomitance comme agent radiosensibilisant. Les patientes ont été recrutées sans égard au statut d'expression du PD-L1 de leur tumeur. Les patientes atteintes d'une maladie auto-immune ayant nécessité un traitement à action générale dans les deux dernières années ainsi que celles atteintes d'une maladie ayant nécessité une immunosuppression ont été exclues de l'étude. La répartition aléatoire a fait l'objet d'une stratification en fonction de l'envahissement métastatique au moment du diagnostic initial, de la décision de l'investigateur d'utiliser le bévacicumab et de l'expression du PD-L1 (score combiné positif [SCP] < 1 vs SCP 1 à < 10 vs SCP ≥ 10). Les patientes ont été réparties au hasard dans un des groupes suivants (selon un rapport 1:1) :

- Groupe de traitement 1 : KEYTRUDA® à raison de 200 mg + chimiothérapie

- Groupe de traitement 2 : placebo + chimiothérapie

Avant la répartition au hasard, l'investigateur a choisi l'un des quatre schémas thérapeutiques suivants :

1. Paclitaxel à raison de 175 mg/m² + cisplatine à raison de 50 mg/m²
2. Paclitaxel à raison de 175 mg/m² + cisplatine à raison de 50 mg/m² + bévacicumab à raison de 15 mg/kg
3. Paclitaxel à raison de 175 mg/m² + carboplatine à une ASC de 5 mg/mL/min
4. Paclitaxel à raison de 175 mg/m² + carboplatine à une ASC de 5 mg/mL/min + bévacicumab à raison de 15 mg/kg

Tous les médicaments à l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse, le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines. Le cisplatine pouvait être administré le jour 2 de chaque cycle de 3 semaines. La décision d'utiliser le bévacicumab était laissée à la discrétion de l'investigateur, avant la répartition aléatoire. Le traitement avec KEYTRUDA® s'est poursuivi jusqu'à confirmation de la progression de la maladie, conformément aux critères RECIST 1.1, jusqu'à la survenue d'une toxicité intolérable ou pendant un maximum de 24 mois. Les patientes cliniquement stables et qui, selon l'investigateur, étaient susceptibles de tirer profit du traitement pouvaient continuer à recevoir KEYTRUDA® malgré la progression de leur maladie, établie conformément aux critères RECIST 1.1. Les patientes qui présentaient une progression subséquente de leur maladie ainsi que celles qui présentaient une maladie stable ou une réponse encore meilleure étaient admissibles à une période de traitement additionnelle maximale de un an avec KEYTRUDA®. Le statut de la tumeur a été évalué à 9 semaines, puis toutes les 9 semaines pendant la première année et, enfin, toutes les 12 semaines par la suite.

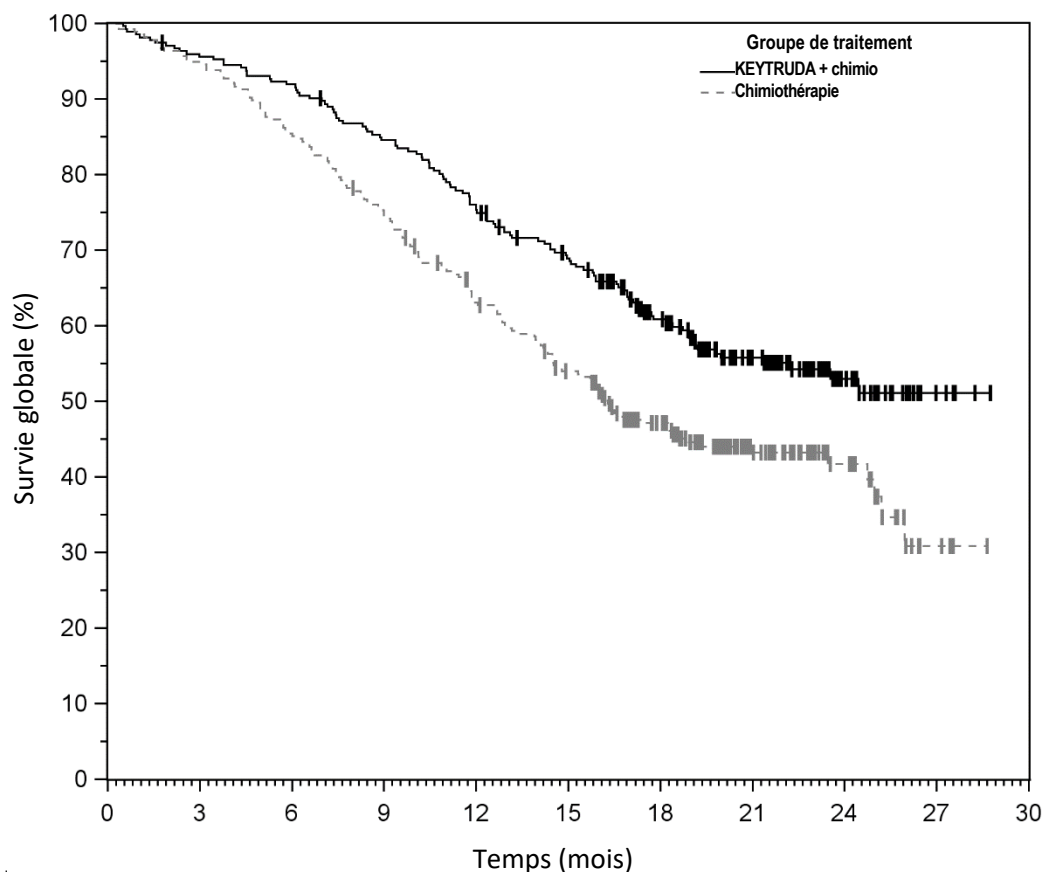
Parmi les 617 patientes recrutées, 548 (89 %) présentaient une tumeur exprimant le PD-L1 avec un SCP ≥ 1. De ces 548 participantes à l'étude dont les tumeurs exprimaient le PD-L1, 273 ont été réparties au hasard pour recevoir KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab, et 275 ont été réparties au hasard pour recevoir le placebo en association avec une chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab. Soixante-trois pour cent des 548 patientes ont reçu le bévacicumab dans le cadre du traitement à l'étude. Les caractéristiques initiales des 617 patientes de l'étude KEYNOTE-826 étaient les suivantes : l'âge médian était de 51 ans (intervalle : de 22 à 82 ans), 16 % des patientes étaient âgées d'au moins 65 ans, 59 % étaient de race blanche, 18 % d'origine asiatique, 1 % de race noire, 37 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine, 56 % et 43 % présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 et 1, respectivement, 21 % présentaient un adénocarcinome et 5 % présentaient une tumeur adénoquameuse. Parmi les patientes dont la maladie était persistante ou récidivante et accompagnée ou non de métastases à distance, 39 % avaient été traitées uniquement au moyen d'une chimioradiothérapie et 17 % avaient reçu une chimioradiothérapie en plus d'avoir subi une intervention chirurgicale.

Les principaux paramètres d'efficacité mesurés étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), tels qu'ils ont été évalués par l'investigateur conformément à la version 1.1 des critères RECIST. Le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR) ont été évalués à titre de paramètres d'efficacité secondaires par l'investigateur, conformément aux critères RECIST 1.1. La durée médiane du suivi était de 17,2 mois (intervalle de 0,3 à 29,4 mois). Le [Tableau 93](#) résume les résultats relatifs à l'efficacité.

Tableau 93 – Résultats d'efficacité chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique (SCP ≥ 1) dans l'étude KEYNOTE-826

Paramètre	KEYTRUDA® 200 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie* avec ou sans bévécizumab n = 273	Placebo + chimiothérapie* avec ou sans bévécizumab n = 275
SG		
Nombre (%) de patientes ayant présenté un événement	118 (43,2)	154 (56,0)
Médiane en mois (IC à 95 %)	Non atteinte (19,8 à non atteinte)	16,3 (14,5 à 19,4)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,64 (0,50 à 0,81)	
Valeur de p [‡]	0,0001	
SSP		
Nombre (%) de patientes ayant présenté un événement	157 (57,5)	198 (72,0)
Médiane en mois (IC à 95 %)	10,4 (9,7 à 12,3)	8,2 (6,3 à 8,5)
Rapport de risque [†] (IC à 95 %)	0,62 (0,50 à 0,77)	
Valeur de p [§]	< 0,0001	
Taux de réponse objective (TRO)		
TRO [¶] (IC à 95 %)	68 % (62 à 74)	50 % (44 à 56)
Taux de réponse complète	23 %	13 %
Taux de réponse partielle	45 %	37 %
Durée de la réponse		
Durée médiane en mois (intervalle)	18,0 (1,3+ à 24,2+)	10,4 (1,5+ à 22,0+)
<p>* Chimiothérapie : paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et carboplatine. [†] Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox. [‡] La valeur p unilatérale est comparée avec 0,0055 de la valeur alpha allouée pour cette analyse provisoire (72 % du nombre prévu d'événements pour l'analyse définitive). [§] La valeur p unilatérale est comparée avec 0,0014 de la valeur alpha allouée pour cette analyse provisoire (82 % du nombre prévu d'événements pour l'analyse définitive). [¶] Réponse : meilleure réponse objective, soit une réponse complète ou partielle confirmée.</p>		

Figure 35 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par groupe de traitement de l'étude KEYNOTE-826* (avec SCP ≥ 1)



Nombre de patients à risque

KEYTRUDA + chimio	273	260	250	229	204	181	132	82	34	6	0
Chimiothérapie	275	261	235	206	168	140	100	55	25	4	0

* Les groupes de traitement comprenaient les suivants : KEYTRUDA® + chimiothérapie (paclitaxel + cisplatine ou paclitaxel + carboplatine), avec ou sans bévacicumab, vs placebo + chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab.

Schéma posologique de rechange pour les adultes

KEYNOTE-555 : étude sur le schéma posologique de rechange de KEYTRUDA® à raison de 400 mg toutes les 6 semaines menée auprès de patients adultes

L'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA® à raison de 400 mg toutes les 6 semaines ont été évaluées dans la cohorte B de l'étude KEYNOTE-555, une étude clinique de phase I menée auprès de patients adultes atteints d'un mélanome à un stade avancé (non résecable ou métastatique; présentant au moins une lésion mesurable), n'ayant jamais reçu de traitement d'immuno-oncologie et dont l'indice fonctionnel de l'ECOG était de 0 ou 1. Selon les données provisoires de 44 patients, l'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA® à raison de 400 mg toutes les 6 semaines concordent avec celles de KEYTRUDA® à raison de 200 mg toutes les 3 semaines.

14.4 Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité associé au traitement avec KEYTRUDA®. Étant donné que les concentrations minimales de pembrolizumab affectent les résultats des dosages par électrochimiluminescence (ECL), une sous-analyse a été menée auprès de patients dont la concentration de pembrolizumab se situait sous le seuil de tolérance du médicament lors du dosage des anticorps anti-médicament. Dans les études cliniques menées auprès de patients traités

avec le pembrolizumab à raison de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines, 36 (1,8 %) patients évaluable sur 2 034 ont obtenu un résultat positif pour les anticorps contre le pembrolizumab apparaissant en cours de traitement, et chez 9 (0,4 %) d'entre eux, les anticorps ont neutralisé le pembrolizumab. Aucune donnée n'a démontré de modification du profil pharmacocinétique ou d'innocuité avec l'apparition des anticorps neutralisant le pembrolizumab ou se liant à ce dernier.

La détection d'anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité des méthodes de dosage. De plus, la fréquence observée de résultats positifs aux épreuves de détection des anticorps (y compris les anticorps neutralisants) lors d'un dosage peut dépendre de plusieurs facteurs, notamment la méthodologie utilisée, la façon de manipuler les échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la maladie sous-jacente. C'est pourquoi la comparaison des taux d'apparition d'anticorps dirigés contre KEYTRUDA® avec ceux d'anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait s'avérer trompeuse.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Des études de toxicité à doses répétées ont été menées chez des singes. Dans une étude d'un mois, des singes ont reçu une dose de 0, 6, 40 ou 200 mg/kg de pembrolizumab par voie intraveineuse, administrée une fois par semaine jusqu'à concurrence de 5 doses, suivies d'une période de récupération de 4 mois. Dans l'étude de 6 mois, des singes ont reçu des doses de 0, 6, 40 ou 200 mg/kg de pembrolizumab par voie intraveineuse, administrées deux fois par semaine jusqu'à concurrence de 12 doses, suivies d'une période de récupération de 4 mois. Dans les deux études, toutes les doses administrées dépassaient la dose recommandée chez l'humain et ont entraîné des expositions et des concentrations sériques maximales supérieures à celles observées chez des humains traités avec la dose recommandée. Le pembrolizumab n'a été associé à aucun effet nocif lié à la substance étudiée à des doses atteignant jusqu'à 200 mg/kg, administrées une fois par semaine pendant 1 mois (DSENO [dose sans effet nocif observé] > 200 mg/kg) ou à des doses atteignant jusqu'à 200 mg/kg administrées deux fois par semaine pendant 6 mois (DSENO > 200 mg/kg).

Dans le cadre d'une étude préliminaire, 4 chimpanzés atteints d'une infection chronique d'origine naturelle par le virus de l'hépatite B (VHB) ont reçu des doses croissantes de pembrolizumab par voie intraveineuse pendant 5 semaines. Les chimpanzés ont reçu des doses de pembrolizumab par voie intraveineuse de 1, 2, 5, 10 et 10 mg/kg aux jours 0, 7, 14, 21 et 28, respectivement. Deux (2) des quatre chimpanzés infectés par le VHB ont présenté une augmentation marquée des taux sériques d'ALAT, d'ASAT et de gamma-glutamyltransférase (GGT) au jour 21, qui a persisté pendant au moins 1 mois après l'interruption du traitement avec le pembrolizumab.

Cancérogénicité : Aucune étude à long terme n'a été effectuée chez les animaux en vue d'évaluer le pouvoir cancérogène du pembrolizumab.

Génotoxicité : La génotoxicité potentielle du pembrolizumab n'a pas été évaluée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec KEYTRUDA®. La fonction centrale de la voie PD-1/PD-L1 est de préserver la grossesse par le maintien de la tolérance immunitaire envers le fœtus. Il a été démontré que l'inhibition de la voie de signalisation PD-L1 dans des modèles murins de grossesse perturbe la tolérance envers le fœtus et entraîne une augmentation des pertes fœtales. Ces résultats indiquent que l'administration de KEYTRUDA® pendant la grossesse risque d'avoir des répercussions sur le fœtus, y compris une augmentation des taux d'avortement ou de mortinatalité.

Le pembrolizumab n'a fait l'objet d'aucune étude sur la fécondité. Des études de toxicité à doses répétées d'une durée respective de un mois et de six mois n'ont révélé aucun effet notable sur les organes reproducteurs d'un nombre restreint de singes mâles et femelles ayant atteint la maturité sexuelle.

Études de toxicologie particulières : Un déficit de la PD-1 a été associé à une intensification des réponses inflammatoires, à une aggravation des infections et à une survie réduite dans certains modèles animaux. Comparativement aux souris de type sauvage, les souris knock-out PD-1 infectées par *M. tuberculosis* ont présenté une intensification des réponses inflammatoires, une prolifération bactérienne accrue et une diminution de la survie. Une diminution de la survie a également été observée chez des souris knock-out PD-1 infectées par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (VCML).

Tableau 94 – Sommaire des études toxicologiques

Type d'étude	Durée et schéma posologique du traitement	Espèce/Épreuve	Sexe et nombre par groupe	Doses ^a	Observations et conclusions
Études pharmacocinétiques					
Étude pharmacocinétique non conforme aux BPLIV	Dose unique	Singes/macaques de Buffon	3 femelles/groupe	0,3, 3 et 30 mg/kg	Le déclin de la concentration sérique a suivi une cinétique multiphasique. Les valeurs d'exposition observées étaient légèrement supérieures plutôt que proportionnelles à la dose dans l'intervalle posologique de 0,3 à 3,0 mg/kg, et à peu près linéaires dans l'intervalle posologique de 3,0 à 30 mg/kg. Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été détectés chez la plupart des animaux traités. La clairance et la demi-vie terminale semblaient être fonction de la dose dans l'intervalle posologique étudié, la clairance variant de 3,7 à 5,7 mL/jour/kg, et la demi-vie terminale, de 4 à 10 jours.

Type d'étude	Durée et schéma posologique du traitement	Espèce/Épreuve	Sexe et nombre par groupe	Doses ^a	Observations et conclusions
Toxicité générale					
Toxicité à doses répétées IV	Traitement d'un mois, à raison d'une dose par semaine (total de 5 doses), suivi d'une période de récupération de 4 mois	Singes/ macaques de Buffon	4/sexe/groupe (période de traitement); 2/sexe/groupe (période de récupération)	0, 6, 40 et <u>200</u> mg/kg	Aucune mortalité liée à la substance étudiée n'a été observée. Les changements liés à la substance étudiée se limitaient à une fréquence accrue des cas de tuméfaction inguinale et à une augmentation du poids de la rate (au terme de la période de traitement) chez les mâles exposés à la dose de 200 mg/kg. Ces deux changements n'ont pas été considérés comme des effets nocifs, et aucun changement histopathologique n'a été observé. À l'autopsie (réalisée après la période de récupération), le poids de la rate des animaux était normal. Une DSENO >200 mg/kg a été établie, étant donné qu'aucun effet indésirable lié à la substance étudiée n'avait été observé.
Toxicité à doses répétées IV	Traitement de 6 mois, à raison d'une dose aux deux semaines (total de 12 doses), suivi d'une période de récupération de 4 mois	Singes/ macaques de Buffon	3/sexe/groupe (période de traitement); 2/sexe/groupe (période de récupération)	0, 6, 40 et <u>200</u> mg/kg	Les évaluations électrocardiographique et ophtalmique effectuées avant le décès, l'examen des sites d'injection ainsi que les autopsies préliminaires et finales n'ont révélé aucun effet lié à la substance étudiée. La DSENO a été établie à > 200 mg/kg.
Autres études					
Réactivité croisée tissulaire <i>in vitro</i>	S. O.	Cryosections de tissus humains normaux	n = 3 donneurs/tissu (~ 32 tissus/donneur)	1 et 10 mcg/mL de MK-3475 prémélangé à un anticorps secondaire biotinylé	Une coloration positive des membranes de leucocytes mononucléaires a été interprétée comme la résultante d'une liaison avec la cible cellulaire, compatible avec la biologie et l'expression connues du récepteur 1 de mort cellulaire programmée (PD-1). Une réaction croisée hors cible a été observée (par coloration positive) dans le cytoplasme de différents types de cellules/tissus, et dans le stroma (matrice extracellulaire du tissu conjonctif) de nombreux tissus. Ces observations hors cible ont été interprétées comme étant

Type d'étude	Durée et schéma posologique du traitement	Espèce/Épreuve	Sexe et nombre par groupe	Doses ^a	Observations et conclusions
					des pseudo-liaisons inhérentes aux conditions expérimentales des études de réactivité croisée tissulaire <i>in vitro</i> et sans signification toxicologique <i>in vivo</i> .
Réactivité croisée tissulaire <i>in vitro</i>	S. O.	Cryosections de tissus normaux de singes de Buffon	n = 3 donneurs/tissu (~ 32 tissus/donneur)	1 et 10 mcg/mL de MK-3475 prémélangé à un anticorps secondaire biotinylé	Une coloration positive des membranes de leucocytes mononucléaires a été interprétée comme la résultante d'une liaison avec la cible cellulaire, compatible avec la biologie et l'expression connues du récepteur 1 de mort cellulaire programmée (PD-1). Une réaction croisée hors cible a été observée (par coloration positive) dans le cytoplasme de différents types de cellules/tissus, dans le matériel extracellulaire de la neurohypophyse et dans le stroma (matrice extracellulaire du tissu conjonctif) de nombreux tissus. Ces observations hors cible ont été interprétées comme étant des pseudo-liaisons inhérentes aux conditions expérimentales des études de réactivité tissulaire croisée <i>in vitro</i> sans signification toxicologique <i>in vivo</i> .
Études de la libération des cytokines <i>in vitro</i>	^{b, c, d, e} Mise en culture pendant 4 jours pour la libération des cytokines après stimulation par l'entérotoxine B staphylococcique (SEB) ^f Mise en culture pendant 48 heures pour la libération des cytokines; dosage sur film sec	^{b, f} Donneurs humains normaux ^c Humains atteints d'un mélanome métastatique à un stade avancé ^d Humains atteints d'un cancer de la prostate ^e Singes de Buffon	^b n = 3 ^c n = 8 ^d n = 8 ^e n = 6 ^f n = 7	^{b, c, d, e} 25, 2,5, 0,25, 0,025, 0,0025 et 0,00025 mcg/mL ^b 25 mcg/mL ^f 25, 2,5, 0,25, 0,025, 0,0025 et 0,00025 mcg/mL, pour le dosage sur film sec	^{b, c, d} Le MK-3475 a augmenté de l'ordre d'environ 2 à 4 fois la production d'interleukine 2 (IL-2) provoquée par la SEB; il a augmenté modestement la production du TNF- α , de l'IFN γ , de l'IL-6 et de l'IL-17 (par moins de 2 fois). En l'absence d'une stimulation par la SEB, le MK-3475 n'a pas entraîné la production de cytokines. ^e Le MK-3475 accroît la production d'IL-2 provoquée par la SEB. ^f Le MK-3475 n'a pas stimulé la libération de cytokines. Les anticorps anti-CD28 superagonistes ont provoqué une forte libération de cytokines.

Type d'étude	Durée et schéma posologique du traitement	Espèce/Épreuve	Sexe et nombre par groupe	Doses ^a	Observations et conclusions
Autres études					
Rappel des lymphocytes T pour l'anatoxine tétanique	^g 7 jours	Donneurs humains récemment revaccinés avec l'anatoxine tétanique	n = 2	25, 2,5, 0,25, 0,025, 0,0025 et 0,00025 mcg/mL	Le MK-3475 a stimulé, de façon proportionnelle à la dose, la production d'IFN γ provoquée par l'anatoxine tétanique.
Infection par le VHB	Étude avec augmentation de la dose; 5 doses croissantes, à raison d'une dose par semaine; période de récupération d'un mois (après la dernière dose)	Chimpanzés infectés par le VHB	n = 4	Toutes les doses ont été administrées par voie intraveineuse. Première dose = 1 mg/kg, deuxième dose = 2 mg/kg, troisième dose = 5 mg/kg, quatrième et cinquième doses = 10 mg/kg	Aucune modification de la charge virale n'a été constatée. Une élévation marquée des concentrations en ALAT/ASAT/GGT a été observée chez 2 animaux après la cinquième dose (10 mg/kg); les taux d'ALAT, d'ASAT et de GGT sont demeurés élevés durant au moins 1 mois.
<p>^a La DSENO (dose sans effet nocif observé) est soulignée pour les études de toxicité à doses répétées.</p> <p>^{b, c, d, e} Le MK-3475, ou un anticorps IgG4 humain contrôle, a été préalablement incubé avec du sang total hépariné pendant 30 à 60 minutes, puis mis en culture pendant 4 jours, après stimulation avec 0,1 mcg/mL d'entérotoxine B staphylococcique (SEB). Les concentrations de cytokines ont été évaluées par immunodosage.</p> <p>^f Le MK-3475, ou un anticorps anti-CD28 humain superagoniste, a été immobilisé par séchage à l'air directement sur des plaques de microtitration. Des cellules mononuclées humaines du sang périphérique (CMSP) ont été cultivées dans des puits pendant 48 heures; les concentrations de cytokines ont été évaluées par immunodosage.</p> <p>^g Les CMSP de donneurs récemment revaccinés avec l'anatoxine tétanique ont été stimulées <i>in vitro</i> pendant 7 jours avec 1 mcg/mL d'anatoxine tétanique, en présence ou en l'absence de MK-3475 ou d'un anticorps de contrôle isotype de l'IgG4 humain. Les concentrations de cytokines ont été évaluées par immunodosage.</p> <p>IL-2 = interleukine 2; TNF-α = facteur de nécrose tumorale alpha; IFNγ = gamma interféron; IL-6 = interleukine 6; IL-17 = interleukine 17.</p>					

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

pembrolizumab

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **KEYTRUDA**[®] et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **KEYTRUDA**[®].

Pour quoi utilise-t-on **KEYTRUDA**[®] (ké-tru-da)?

- **Consulter le texte de l'encadré ci-dessous.**

Pour les indications suivantes, **KEYTRUDA**[®] a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

KEYTRUDA[®] est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter :

- un type de cancer appelé « lymphome de Hodgkin classique » (LHc) chez les adultes et les enfants :
 - après l'échec d'une autogreffe de cellules souches, ou
 - qui n'étaient pas candidats à l'autogreffe de cellules souches.
- un type de cancer appelé « lymphome médiastinal primitif à cellules B » chez les adultes et les enfants :
 - qui n'ont pas répondu aux autres traitements, ou
 - qui ont connu une rechute après avoir reçu au moins deux autres traitements antérieurs.
- un type de cancer de la vessie et de l'appareil urinaire appelé « carcinome urothélial » chez les adultes :
 - **KEYTRUDA**[®] peut être utilisé lorsque le cancer ne s'est pas propagé aux tissus avoisinants de la vessie, mais qu'il présente un risque élevé de propagation (cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire [CVNIM] à haut risque) dans les cas suivants :
 - la tumeur est un « carcinome in situ » (CIS) et
 - un traitement au moyen du bacille Calmette-Guerin (BCG) a été essayé, mais n'a pas fonctionné et
 - une intervention chirurgicale pour enlever la vessie n'est pas possible ou a été refusée.
 - **KEYTRUDA**[®] peut être utilisé en présence d'un cancer de la vessie ou des voies urinaires chez les adultes :
 - dont le cancer s'est propagé ou ne peut pas être retiré par chirurgie (carcinome urothélial avancé), et
 - qui ne peuvent pas recevoir de médicaments appelés « cisplatine » ou « carboplatine ».
- un type de cancer du côlon, de cancer du rectum ou de cancer de l'endomètre associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), toutes deux décelées au moyen d'analyses de laboratoire, chez les adultes :
 - qui ont reçu un traitement anticancéreux qui n'a pas été efficace ou qui n'est plus efficace.

- un type de cancer de l'utérus chez les femmes adultes appelé « carcinome de l'endomètre ». KEYTRUDA® est utilisé en association avec le médicament appelé « lenvatinib » quand le carcinome de l'endomètre :
 - s'est aggravé après un traitement anticancéreux avec des médicaments à base de platine;
 - ne peut pas être guéri au moyen d'une chirurgie ou d'une radiothérapie;
 - n'est pas associé à une forte IMS;
 - n'est pas associé à une déficience du SRM.

Pour les indications suivantes, KEYTRUDA® a été approuvé sans conditions. Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et peut être acheté et vendu au Canada.

KEYTRUDA® est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter :

- un type de cancer de la peau appelé « mélanome » chez les adultes
 - KEYTRUDA® peut être utilisé seul comme traitement initial lorsque le mélanome :
 - s'est propagé ou ne peut être retiré par chirurgie (mélanome à un stade avancé).
 - KEYTRUDA® peut être utilisé seul lorsque le mélanome :
 - s'est propagé ou ne peut être retiré par chirurgie (mélanome à un stade avancé), et
 - a été traité avec un médicament appelé « ipilimumab » et que ce dernier n'a pas été efficace ou n'est plus efficace, et
 - est associé à un gène anormal BRAF, et qu'il a été traité avec un autre médicament appelé « inhibiteur du gène BRAF » ou « inhibiteur de la protéine MEK » et que ce dernier n'a pas été efficace ou n'est plus efficace.
 - KEYTRUDA® peut être utilisé seul lorsque le mélanome :
 - a été retiré par chirurgie pour aider à prévenir sa réapparition.
- un type de cancer de la peau appelé « mélanome » chez les enfants âgés de 12 ans et plus
 - KEYTRUDA® peut être utilisé seul lorsque le mélanome :
 - a été retiré par chirurgie pour aider à prévenir sa réapparition.
- un type de cancer du poumon appelé « cancer du poumon non à petites cellules » chez les adultes
 - KEYTRUDA® peut être utilisé seul comme traitement initial lorsque le cancer du poumon :
 - s'est propagé (cancer du poumon à un stade avancé), ou
 - ne s'est pas propagé à l'extérieur de votre poitrine (stade III) et vous ne pouvez pas subir une intervention chirurgicale ou une chimiothérapie avec radiation, et
 - est associé à une réponse positive au test « PD-L1 », et
 - n'est pas associé à un gène anormal EGFR ou ALK.
 - KEYTRUDA® peut être utilisé en association avec le médicament appelé « pémétréxed » et une chimiothérapie à base de platine comme traitement initial lorsque le cancer du poumon :
 - s'est propagé (cancer du poumon à un stade avancé), et
 - est de nature « non épidermoïde », et
 - n'est pas associé à un gène anormal EGFR ou ALK.
 - KEYTRUDA® peut être utilisé avec une chimiothérapie comprenant le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel comme traitement initial lorsque le cancer du poumon :
 - s'est propagé (cancer du poumon à un stade avancé), et
 - est de nature « épidermoïde ».

- KEYTRUDA® peut être utilisé seul lorsque le cancer du poumon :
 - s'est aggravé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine, et
 - s'est propagé (cancer du poumon à un stade avancé), et
 - est associé à une réponse positive au test « PD-L1 », et
 - est associé à un gène anormal EGFR ou ALK, et qu'il a été traité au moyen d'un médicament inhibant le gène EGFR ou ALK.
- un type de cancer de la vessie et de l'appareil urinaire appelé « carcinome urothélial » chez les adultes :
 - dont le cancer s'est propagé ou ne peut pas être retiré par chirurgie (carcinome urothélial avancé), et
 - qui ont reçu une chimiothérapie à base de platine qui n'a pas été efficace ou qui n'est plus efficace.
- un type de cancer du rein chez les adultes appelé « adénocarcinome rénal »
 - KEYTRUDA® peut être utilisé en association avec le médicament appelé « axitinib » comme traitement initial lorsque le cancer du rein s'est propagé ou ne peut pas être retiré par chirurgie (adénocarcinome rénal avancé).
 - KEYTRUDA® peut être utilisé en association avec le médicament appelé « lenvatinib » comme traitement initial lorsque le cancer du rein s'est propagé ou ne peut pas être retiré par chirurgie (adénocarcinome rénal avancé).
 - KEYTRUDA® peut être utilisé seul pour aider à prévenir la réapparition de votre cancer du rein après que votre tumeur a été retirée par intervention chirurgicale.
- un type de cancer de la tête et du cou appelé carcinome épidermoïde de la tête et du cou chez les adultes :
 - pourrait être utilisé seul comme premier traitement dans le cas où votre cancer de la tête et du cou :
 - s'est propagé,
 - est revenu après le traitement précédent, et
 - présente une réponse positive au test « PD-L1 ».
- un type de cancer de la tête et du cou appelé carcinome épidermoïde de la tête et du cou chez les adultes :
 - pourrait être utilisé en association avec des médicaments de chimiothérapie, le platine et le fluorouracil (FU) comme premier traitement dans le cas où votre cancer de la tête et du cou :
 - s'est propagé,
 - est revenu après le traitement précédent.
- un type de cancer appelé « cancer du côlon ou du rectum ». KEYTRUDA® peut être utilisé comme premier traitement dans le cas où votre cancer :
 - s'est propagé (cancer du côlon ou du rectum de stade avancé), et
 - est associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), toutes deux décelées au moyen d'analyses de laboratoire.
- un type de cancer appelé « carcinome de l'œsophage » ou « adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique » :
 - pourrait être utilisé en association avec des médicaments de chimiothérapie, le platine et le fluorouracile (FU) comme premier traitement dans le cas où :

- votre cancer de l'œsophage s'est propagé (cancer de l'œsophage au stade avancé), ou
 - votre tumeur ne peut pas être retirée par une intervention chirurgicale.
- un type de cancer appelé « cancer du col de l'utérus » chez les femmes adultes :
 - pourrait être utilisé en association avec des médicaments de chimiothérapie, avec ou sans un médicament appelé « bévacizumab », lorsque le cancer du col de l'utérus :
 - persiste, est revenu ou s'est propagé, et
 - présente une réponse positive au test « PD-L1 ».
 - un type de cancer appelé « cancer du sein triple négatif » chez les adultes
 - pourrait être utilisé en association avec des médicaments de chimiothérapie comme traitement avant la chirurgie, et seul par la suite, après la chirurgie, dans le cas où :
 - vous êtes atteint d'un cancer du sein à un stade précoce, et
 - vous présentez un risque élevé de réapparition du cancer du sein.
 - un type de cancer appelé « cancer du sein triple négatif », chez les adultes, lorsque le cancer du sein :
 - est associé à une réponse positive au test « PD-L1 », et
 - est réapparu et ne peut être retiré par chirurgie ou s'est propagé.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de drogue doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

KEYTRUDA® peut aussi être administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux. Il est important que vous lisiez également les notices d'emballage de ces autres médicaments. Pour toute question concernant ces médicaments, veuillez vous adresser à votre médecin.

Chez les enfants, KEYTRUDA® peut être utilisé uniquement pour le traitement du lymphome de Hodgkin classique ou du lymphome médiastinal primitif à cellules B s'ils sont âgés de moins de 18 ans ou pour le traitement du mélanome s'ils sont âgés de 12 ans et plus. On ne sait pas si KEYTRUDA® est sûr et efficace pour le traitement d'autres maladies chez les enfants de moins de 18 ans.

KEYTRUDA® est administré lorsque le cancer s'est propagé ou ne peut être retiré par chirurgie. Les patients reçoivent KEYTRUDA® avant la chirurgie pour traiter un cancer du sein triple négatif, puis ils poursuivent le traitement après la chirurgie pour aider à prévenir la réapparition de leur cancer.

Comment KEYTRUDA® agit-il?

KEYTRUDA® agit en aidant le système immunitaire à lutter contre le cancer.

Quels sont les ingrédients de KEYTRUDA®?

Ingrédients médicinaux : pembrolizumab.

Ingrédients non médicinaux : eau pour injection, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80 et sucrose.

KEYTRUDA® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution injectable, 100 mg par flacon de 4 mL.

Ne pas utiliser KEYTRUDA® si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique sévère au pembrolizumab ou à tout autre ingrédient de KEYTRUDA®.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre KEYTRUDA®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes atteint d'une maladie auto-immune (une maladie où le système immunitaire combat ses propres cellules, car il les considère à tort comme des ennemis), comme la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse ou le lupus;
- si vous présentez une pneumonie ou une inflammation des poumons (appelée « pneumonite »);
- si l'on vous a déjà prescrit de l'ipilimumab, un autre médicament pour traiter le mélanome, et si la prise de ce médicament a causé des effets secondaires graves;
- si vous avez eu une réaction allergique à d'autres traitements avec des anticorps monoclonaux;
- si vous souffrez ou avez souffert d'une infection virale chronique du foie, comme l'hépatite B (VHB) ou l'hépatite C (VHC);
- si vous avez reçu un diagnostic d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA);
- si vous souffrez d'une maladie du foie ou avez subi une greffe de foie;
- si vous souffrez d'une maladie rénale ou avez subi une greffe de rein;
- si vous avez subi une greffe d'organe plein ou une greffe de moelle osseuse (cellules souches) utilisant les cellules souches d'un donneur (allogénique);
- si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent affaiblir votre système immunitaire. Les corticostéroïdes, comme la prednisone, en sont un exemple.

Autres mises en garde :

Les effets secondaires suivants peuvent survenir avec KEYTRUDA® chez les personnes ayant déjà reçu une greffe.

- **Rejet de l'organe greffé.** Les personnes qui ont déjà subi une greffe d'organe pourraient présenter un risque accru de rejet de l'organe greffé. Votre médecin vous indiquera les signes et les symptômes que vous devriez lui signaler et surveillera votre état selon le type de greffe d'organe que vous avez subi.
- **Complications, y compris une réaction du greffon contre l'hôte (RGCH), chez les personnes ayant reçu une greffe de moelle osseuse (cellules souches) utilisant les cellules souches d'un donneur (allogénique).** Ces complications peuvent être graves et entraîner la mort. Elles peuvent survenir si vous avez déjà subi ce type de greffe ou si vous devez en subir une à l'avenir. Votre médecin vous surveillera étroitement afin de déceler les signes et les symptômes suivants : éruption cutanée, inflammation du foie, douleur abdominale et diarrhée.

Grossesse

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou prévoyez le devenir, dites-le à votre médecin. Il vous demandera de faire un test de grossesse avant que vous commenciez à prendre KEYTRUDA® pour confirmer que vous n'êtes pas enceinte.
- Si vous devenez enceinte pendant votre traitement avec KEYTRUDA®, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- KEYTRUDA® peut être très nocif pour l'enfant à naître ou causer le décès du fœtus.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement avec KEYTRUDA® et pendant une période d'au moins quatre mois après la dernière dose de KEYTRUDA®.

Allaitement

- Si vous allaitez, dites-le à votre médecin. Votre médecin et vous déciderez ensemble si vous prendrez KEYTRUDA® ou si vous allaiterez, car vous ne pourrez pas faire les deux.
- KEYTRUDA® pourrait passer dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant au moins quatre mois après avoir reçu votre dernière dose de KEYTRUDA®.
- Femmes en âge de procréer : KEYTRUDA® pourrait causer des problèmes de fertilité. Cela signifie qu'il peut être difficile pour vous de concevoir un enfant. Si vous avez des préoccupations à ce sujet, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez des effets secondaires qui diminuent votre capacité de concentration ou de réaction, abstenez-vous de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie jusqu'à ce que vous alliez mieux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Comment prendre KEYTRUDA® :

- Votre médecin vous administrera KEYTRUDA® directement dans une veine (perfusion intraveineuse) pendant environ 30 minutes.
- La plupart des personnes reçoivent KEYTRUDA® toutes les 3 semaines ou toutes les 6 semaines, selon la dose administrée.
- Votre médecin décidera du nombre de traitements dont vous aurez besoin.

Dose habituelle :

La dose recommandée est de 200 mg ou de 400 mg chez les adultes, selon la fréquence de l'administration.

La dose recommandée est de 2 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 200 mg) pour le traitement du mélanome (chez les enfants âgés de 12 ans et plus), du lymphome de Hodgkin classique ou du lymphome médiastinal primitif à cellules B chez les enfants.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de KEYTRUDA®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir KEYTRUDA® :

- Appelez sans tarder votre médecin pour fixer un autre rendez-vous.
- Il est très important que vous receviez toutes les doses de ce médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KEYTRUDA®?

Le traitement avec KEYTRUDA® peut occasionner certains effets secondaires graves. Il peut arriver que ces effets secondaires mettent la vie en danger et causent la mort. Ces effets secondaires peuvent survenir à n'importe quel moment pendant le traitement, ou même une fois le traitement terminé. Vous pourriez ressentir plus d'un effet secondaire en même temps. Les listes ci-dessous n'énumèrent pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez KEYTRUDA®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de ces listes, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants ont été signalés dans le cadre d'études cliniques lorsque KEYTRUDA® est administré en monothérapie :**Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10)**

- diarrhée, nausées;
- démangeaisons, éruption cutanée;
- douleur aux articulations;
- sensation de fatigue ou de faiblesse inhabituelle;
- faible taux d'hormones thyroïdiennes;
- taux élevé d'hormones thyroïdiennes;
- fièvre;
- diminution de l'appétit;
- essoufflement;
- décoloration de la peau par plaques (vitiligo);
- augmentation du taux d'enzymes du foie.

Fréquents (peuvent survenir chez plus de deux personnes sur 100 et chez jusqu'à une personne sur 10)

- symptômes rappelant ceux de la grippe;
- bouche sèche;
- yeux secs;
- maux de tête;
- altération du goût;
- toux;
- déshydratation;
- étourdissements;
- transpiration excessive;
- troubles articulaires;
- perte de cheveux;
- nombre insuffisant de globules blancs;
- battements cardiaques rapides;
- feu sauvage;
- infection des voies respiratoires supérieures;
- congestion nasale;

- perte d'appétit;
- maux d'estomac, constipation, vomissements, inflammation de la muqueuse buccale;
- sécheresse de la peau, rougeur de la peau, éruption cutanée caractérisée par l'apparition de plaques rouges surélevées; plaques rouges bombées à la surface de la peau, couvertes d'une accumulation de cellules mortes de couleur argentée (psoriasis) accompagnées de démangeaisons; trouble cutané ressemblant à de l'acné;
- douleur au dos, douleur musculaire; douleur aux membres supérieurs et inférieurs;
- frissons;
- enflure du visage, des jambes ou des bras;
- engourdissements, picotements, fourmillements ou douleur dans les pieds ou les mains;
- changements des résultats d'analyses :
 - diminution du nombre de globules rouges;
 - diminution du nombre de globules blancs;
 - diminution de l'hémoglobine;
 - taux anormal d'enzymes hépatiques dans le sang;
 - diminution de la bilirubine dans le sang;
 - diminution du sodium dans le sang;
 - taux anormal d'hormone thyroïdienne dans le sang;
 - augmentation de la glycémie (sucre dans le sang);
 - diminution du potassium dans le sang;
 - augmentation de la créatinine dans le sang;
 - perte de poids;
 - gain de poids.

Effets secondaires (peuvent survenir chez plus de 1 enfant sur 10) les plus fréquemment observés chez les enfants traités avec KEYTRUDA®

- fièvre;
- vomissements;
- maux de tête;
- douleur abdominale;
- diminution du nombre de globules rouges;
- toux;
- constipation;
- sensation de fatigue;
- nausées;
- diarrhée;
- diminution de l'appétit;
- taux anormal d'enzymes hépatiques dans le sang;
- douleur aux articulations;
- sensation de fatigue ou de faiblesse inhabituelle;
- douleur au dos;
- douleur aux bras ou aux jambes;
- éruption cutanée;
- diminution du nombre de globules blancs;
- essoufflement.

Les effets secondaires suivants ont été signalés dans le cadre d'études cliniques portant sur l'administration de KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie. Consultez votre médecin pour obtenir de plus amples renseignements au sujet des effets secondaires de votre chimiothérapie.

Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges;
- nausées;
- perte de cheveux;
- diminution du nombre de neutrophiles (un type de globules blancs);
- diminution du nombre de globules blancs;
- fatigue;
- diminution du nombre de plaquettes;
- enflure des muqueuses de la bouche, du nez, des yeux, de la gorge, des intestins ou du vagin;
- vomissements;
- ulcères dans la bouche;
- diarrhée;
- diminution de l'appétit;
- élévation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang;
- inflammation des nerfs causant un engourdissement, une faiblesse, des picotements ou une sensation de brûlure dans les bras et les jambes;
- constipation;
- faiblesse;
- éruption cutanée;
- faible taux d'hormones thyroïdiennes;
- douleur aux articulations;
- larmoiement;
- perte de poids;
- douleur musculaire;
- hoquet;
- augmentation de la créatinine dans le sang;
- fièvre;
- altération du goût;
- démangeaisons;
- diminution du magnésium dans le sang;
- tension artérielle élevée;
- présence de protéines dans l'urine.

Les effets secondaires suivants de KEYTRUDA® ont été signalés dans le cadre d'études cliniques quand il a été administré en association avec le lenvatinib. Si vous recevez KEYTRUDA® en association avec le lenvatinib, vous devriez également lire les renseignements pour le patient sur le lenvatinib. Ce document contient plus de renseignements sur les effets secondaires du lenvatinib.

Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10)

<ul style="list-style-type: none">• sensation de fatigue ou de faiblesse• tension artérielle élevée• diarrhée• douleurs articulaires et musculaires• diminution de l'appétit• faible taux d'hormones thyroïdiennes• nausées• vomissements• ulcères dans la bouche• perte de poids• douleur dans la région de l'estomac (abdominale)• maux de tête• constipation• enrouement de la voix• infection urinaire• saignement• fièvre• enflure des bras ou des jambes• infection des voies respiratoires supérieures	<ul style="list-style-type: none">• faible taux de magnésium• ampoules ou éruption cutanée sur la paume des mains et la plante des pieds• essoufflement• toux• éruption cutanée• présence de protéines dans l'urine• changement de la voix• élévation des taux sanguins d'amylase ou de lipase• démangeaisons• taux anormal d'hormone thyroïdienne dans le sang• altération du goût• problèmes au foie• problèmes aux reins• indigestion• bouche sèche• difficulté à dormir
---	--

Effets secondaires les plus fréquents lorsque KEYTRUDA® est administré en association avec l'axitinib :

- taux faibles ou élevés d'hormones thyroïdiennes;
- diarrhée;
- nausées;
- inflammation des muqueuses, dont celle de la bouche;
- sensation de fatigue ou de faiblesse inhabituelle;
- fatigue;
- augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang;
- diminution de l'appétit;
- douleur aux articulations;
- présence de protéines dans l'urine;
- changement de la voix;
- ampoules ou éruption cutanée sur la paume des mains ou la plante des pieds;
- démangeaisons;
- éruption cutanée;
- haute pression.

Si vous recevez un traitement avec KEYTRUDA®, peu importe s'il vous est administré seul ou en association avec une chimiothérapie, et que vous présentez un des symptômes ou effets énumérés dans le tableau ci-dessous, vous devez appeler ou voir votre médecin immédiatement. Il pourrait vous prescrire d'autres médicaments pour éviter d'autres complications plus graves et réduire vos symptômes, ou encore suspendre la prochaine dose de KEYTRUDA® ou mettre un terme à votre traitement avec KEYTRUDA®.

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
COURANT		
inflammation des poumons (pneumonite) qui peut causer un essoufflement, une douleur thoracique ou une toux		√
inflammation des intestins (colite) qui peut causer une diarrhée ou des selles plus fréquentes que d'habitude, des selles noires poisseuses ou des selles avec du sang ou du mucus, des maux d'estomac intenses ou une sensibilité dans la région de l'estomac, nausées, vomissements		√
inflammation de l'hypophyse ou de la thyroïde (hypophysite, hypopituitarisme, y compris une insuffisance surrénalienne secondaire; hyperthyroïdie, hypothyroïdie) qui peut causer l'accélération des battements cardiaques, une perte de poids, une augmentation de la transpiration, un gain de poids, une perte de cheveux, une sensation de froid, de la constipation, une voix qui devient plus grave, des douleurs musculaires, des étourdissements ou un évanouissement, des maux de tête qui ne disparaissent pas ou qui sont inhabituels, sensation d'avoir plus faim ou soif, avoir envie d'uriner plus souvent que d'habitude		√
troubles cutanés qui peuvent causer une éruption cutanée, des démangeaisons, des ampoules, une desquamation (peau qui pèle), des lésions douloureuses, des ulcères dans la bouche, sur les muqueuses du nez, dans la gorge ou dans la région génitale		√
PEU COURANT		
inflammation du foie (hépatite) qui peut causer des nausées ou des vomissements, une diminution de l'appétit, une douleur au côté droit de l'estomac, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, des urines foncées, des saignements ou des ecchymoses plus facilement que d'habitude		√
inflammation des reins (néphrite) qui change la quantité ou la couleur des urines		√
troubles touchant les muscles, qui peuvent causer une douleur ou une faiblesse musculaires, ou des douleurs musculaires ou articulaires sévères ou persistantes (myosite)		√
troubles musculaires, qui peuvent entraîner une faiblesse et une fatigue rapide des muscles, ou encore une faiblesse ou des picotements dans les bras et les jambes (myasthénie grave ou syndrome de Guillain-Barré)		√
nombre de globules rouges anormalement bas (anémie ou anémie hémolytique)		√
troubles oculaires susceptibles d'altérer la vue		√
essoufflement, battements de cœur irréguliers, sentiment de fatigue ou douleur à la poitrine (myocardite)		√
troubles liés au sucre dans le sang (diabète de type 1) qui peuvent causer une sensation de faim ou de soif, un besoin d'uriner plus souvent ou une perte de poids		√
confusion, fièvre, troubles de mémoire ou convulsions (encéphalite)		√
enflure des ganglions lymphatiques, éruptions ou bosses sensibles sur la peau, toux ou douleur aux yeux (sarcoïdose)		√
inflammation du pancréas (pancréatite) qui peut causer une douleur abdominale, des nausées et des vomissements		√
réactions liées à la perfusion telles que essoufflement, démangeaisons ou éruption cutanée, étourdissements ou fièvre, respiration sifflante, bouffées vasomotrices, impression d'être sur le point de s'évanouir		√
douleur, engourdissement, picotements ou faiblesse dans les bras ou les jambes; problème de vessie ou d'intestins, notamment besoin d'uriner plus souvent, incontinence urinaire, difficulté à uriner et constipation (myélite)		√

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite), dont les symptômes comprennent des lésions cutanées rouges, un engourdissement et une faiblesse		√
diminution de la fonction de la glande parathyroïde, qui peut se traduire notamment par des crampes ou des spasmes musculaires, de la fatigue et de la faiblesse (hypoparathyroïdie)		√
douleur dans la partie supérieure droite de la région de l'estomac, enflure du foie ou de la rate, fatigue, démangeaisons ou jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (cholangite sclérosante)		√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Il est peu probable que vous ayez à conserver vous-même KEYTRUDA®. Le médicament sera conservé à l'hôpital ou à la clinique où on vous l'administre.

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

Solution injectable : conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Garder à l'abri de la lumière.

Pour en savoir plus sur KEYTRUDA® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web de Merck Canada (www.merck.ca), ou peut être obtenu en téléphonant chez Merck Canada au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : 2023-01-25

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.

* Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2015, 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.