

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

RAPPORT D'EXPERTISE 8

KEYTRUDA® Pembrolizumab

Référence de l'enquête	
Date d'ouverture de l'enquête	Septembre 2015
CRPV rapporteur	CAEN
Nom de l'expert rapporteur *	██████████
CRPV relecteur	Bordeaux
Nom de l'expert relecteur *	██████████
CRPV Référents	Saint Etienne et Clermont Ferrand
Noms des experts référents*	████████████████████
Nom du ou des laboratoires	MSD France
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CSP Surveillance et Pharmacovigilance (Formation restreinte Expertise)	12/2016 04/2017 04/2018 04/2019 01/2020 04/2022 03/2023
Période couverte par le rapport	01/10/2022 au 30/09/2023

TABLE DES MATIERES

I/ INTRODUCTION	6
II/ GENERALITES SUR KEYTRUDA® (pembrolizumab)	7
A. DONNEES DE PHARMACODYNAMIE	
B. DONNEES PHARMACOCINETIQUES	
C. POPULATION CIBLE, INDICATIONS ET POSOLOGIE	
D. AVIS DE LA HAS	
III/ HISTORIQUE/CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES	15
IV/ METHODES	17
A. DONNEES DU LABORATOIRE	
B. DONNEES ISSUES DES BASES DE PV	
C. DONNEES DE LA LITTERATURE	
D. AUTRES	
V/ RESULTATS	18
A. CHIFFRES DE VENTE – DONNEES D'EXPOSITION	
B. DONNEES EN FRANCE	
C. ANALYSE DETAILLEE	
VI/ DISCUSSION.....	40
VII/ CONCLUSIONS DU CRPV	44
VIII/ ANNEXES	45

ABREVIATIONS

ANN : Anticorps Anti Nucléaires
ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire
ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC : Accident vasculaire cérébral
BNPV : Base Nationale de pharmacovigilance
CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CCR : Carcinome à cellules rénales
CETEC : Carcinome épidermoïde de la tête et du cou
CIOMS : Council for International Organizations of Medical Sciences
CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée
CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance
CSP : Comité Scientifique Permanent
CSTN : Cancer du sein triple négatif
CTPV : Comité Technique de PharmacoVigilance
DAS : Détection Automatisée de Signal
dMMR : Cancer avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN
DNID : Diabète Non-Insulinodépendant
ECG : Electrocardiogramme
EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor
EI : Effet indésirable
EMA : European Medicines Agency
ETT : Echographie Trans-Thoracique
FAERS : FDA Adverse Event Reporting System
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques
GvHD : réaction du greffon contre l'hôte
HAS : Haute Autorité de Santé
HNSCC : Head and neck squamous cell carcinoma
HTA : HyperTension Artérielle
HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire
IC : Information Component
IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%
ICI : inhibiteurs de checkpoint
IFD : ImmunoFluorescence
JOG : Adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne
LHc : Lymphome de Hodgkin classique
MAT : Microangiopathie thrombotique
MSI : Instabilité MicroSatellitaire
MSI-H : Cancers avec instabilité microsatellitaire élevée
NSTEMI : Non-ST Elevation Myocardial Infarction / Infarctus du Myocarde sans élévation du segment ST
OMI : Œdème des Membres Inférieurs
PBR : Ponction Biopsie Rénale
PD-1 : Programmed Death 1
PD-L1 : Programmed Death Ligand 1
PGR : Plan de Gestion des Risques
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSUR : Periodic Safety Update Report
PT : Preferred Term
PTT : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RMP : Risk Management Plan
ROR : Reporting Odds Ratio
SAPL : Syndrome des Anti PhosphoLipides
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
SMR : Service Médical Rendu
SOC : Système Organe Classe
TTS : Syndrome de Tako-Tsubo
VLC : Vascularite leucocytoclasique

LISTE DES TABLEAUX ET GRAPHIQUES

Tableau 1 - SMR / ASMR en fonction des indications

Tableau 2 - Synthèse des signaux identifiés et validés

Tableau Annexe - Synthèse globale des signaux en cours

Graphique 1 – Estimation de l'exposition en patients-année

Graphique 2 - Flow-chart des cas analysés

Graphique 3 – Cas de décès rapportés dans la BNPV

1- Introduction

Suite à l'obtention de l'AMM en septembre 2015, l'ANSM a ouvert une enquête nationale de pharmacovigilance sur le profil global de sécurité du pembrolizumab dans la continuité de la surveillance établie dans le cadre de l'ATU.

Du fait du nombre important de notifications et de l'extension des indications, il a été décidé de réaliser un suivi annuel des notifications d'effets indésirables issues de la BNPV et du laboratoire.

Ce 8^e rapport d'expertise rapporte des données collectées par les CRPVs, le titulaire d'AMM, et issues de la bibliographie du pembrolizumab. L'objectif est de décrire les caractéristiques des effets indésirables identifiés en se focalisant sur les cas graves et d'intérêt rapportés dans les précédents rapports et d'identifier de nouveaux signaux de pharmacovigilance.

2- Méthode

Tous les cas d'intérêt déclarés aux CRPV et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 1^{er} octobre 2022 au 30 septembre 2023 pour lesquels le pembrolizumab était imputé comme « suspect » ou « interaction » ont été analysés. En complément, une détection automatisée de signaux de disproportionnalité (DAS) a été effectuée à partir des données de la BNPV. Le laboratoire a fourni un récapitulatif des cas survenus en France sous forme de line-listing sur la même période ainsi qu'une copie des fiches CIOMS, le dernier rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR), le Plan de Gestion des Risques (PGR) et les données de vente en France. Une revue de la littérature a également été réalisée sur la période de l'étude pour les effets indésirables d'intérêt.

3- Principaux résultats et discussion

L'exposition au pembrolizumab est estimée à [REDACTED] [REDACTED] patients-année en France en 2022. Elle est en augmentation en lien avec l'extension des indications. Au total 829 cas graves correspondant à 1301 effets indésirables impliquant le pembrolizumab ont été rapportés dans la BNPV sur la période, dont 38 décès.

Il n'y a pas eu de nouveau signal confirmé sur la période. Parmi les nouveaux signaux potentiels, figurent les risques de cardiomyopathie de Tako-Tsubo et d'effets indésirables immuno-médiés (hypothyroïdie, colite) chez les nouveaux nés exposés *in utero* au pembrolizumab.

Concernant le risque d'hyperprogression, l'enquête de pharmacovigilance ne pourra probablement pas apporter de réponse car il y a très peu de cas déclarés et il n'existe pas de définition précise permettant de caractériser les cas.

Les nouveaux cas présentés sur la période renforcent certains signaux déjà identifiés comme le risque de microangiopathie thrombotique, de lupus et de fasciite à éosinophiles. Certains seront à réévaluer au vu des autres étiologies ou facteurs de risque présents dans les cas rapportés, c'est le cas pour le risque de nécrose digitale, de thrombose de la veine centrale de la rétine et de kératite/kératoconjonctivite.

Certains signaux précédemment identifiés restent sous surveillance par manque de données en particulier le risque de vascularite leucocytoclasique, sclérodermie, acidose tubulaire rénale, tuberculose/réactivation de tuberculose, ou par la présence de facteurs de risque dans les cas décrits notamment pour les cas d'insuffisance cardiaque et évènements thrombo-emboliques artériels.

4- Conclusions

Au vu de l'ensemble des données présentées dans ce rapport d'expertise, une poursuite du suivi national paraît justifiée afin de documenter et caractériser au mieux ces effets indésirables d'origine immunologique en se focalisant sur les effets indésirables d'intérêt issus en particulier des cas marquants.

I/ Introduction

Nom commercial	KEYTRUDA
DCI	Pembrolizumab
Classe ATC	Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux - L01XC18
Forme pharmaceutique et dosage	Solution à diluer pour perfusion IV 100 mg/4 ml ou 50 mg/2 ml
Classe pharmacologique	Anticorps monoclonal humanisé anti PD-1
Indications	Mélanome CBNPC Carcinome urothélial Lymphome de Hodgkin Carcinome épidermoïde de la tête et du cou Carcinome à cellules rénales Carcinome colorectal Sein triple négatif Œsophage, estomac, jonction gastro-œsophagienne Endomètre Col de l'utérus MSI-H ou dMMR
Condition de prescription et de délivrance (France)	Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)	AMM en procédure centralisée. Rapporteur : Italie. Co-Rapporteur : Allemagne.
PSUR : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	Oui Pays-Bas 2023 annuelle
Titulaire d'AMM / Exploitant	BMS
Date d'obtention de l'AMM	17/07/2015
Date de commercialisation en France	14/09/2015
Pays en Europe commercialisant la spécialité	Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède, Royaume-Uni

II/ Généralités sur KEYTRUDA® (pembrolizumab)

A. Données de pharmacodynamie

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

B. Données de pharmacocinétiques

Absorption : Le pembrolizumab est administré par voie intraveineuse, la biodisponibilité est donc immédiate et complète.

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

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

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

C. Population cible, indications et posologie

Indications : **(nouvelles indications depuis le dernier rapport en gras)**

Mélanome :

- Traitement des patients adultes **et des adolescents âgés de 12 ans et plus** atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) en monothérapie.

- Traitement adjuvant des patients adultes **et des adolescents âgés de 12 ans et plus** atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète, en monothérapie.

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

- Traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK, en monothérapie.
- Traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine.
- Traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique en monothérapie dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir le Keytruda®.
- Traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique épidermoïde en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel.
- **Traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules à haut risque de récurrence après résection complète et une chimiothérapie à base de sels de platine, en monothérapie.**

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

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

Carcinome urothélial

- Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine, en monothérapie.
- Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 , en monothérapie.

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC ou HNSCC)

- Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, en monothérapie.
- Traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 , en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU).

Carcinome à cellules rénales (CCR)

- Traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé en association à l'axitinib.
- Traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé en association au lenvatinib.
- Traitement adjuvant en monothérapie des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

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

Cancer colorectal :

- Traitement de première ligne en monothérapie, des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).
- Traitement en monothérapie d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association.

Cancers non-colorectaux :

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

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

- Traitement en association à une chimiothérapie, des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

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

Cancer de l'endomètre

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

Cancer du col de l'utérus

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

Cancer de l'œsophage

- Traitement de première ligne en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résectables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

Adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne (JOG)

- **Traitement en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne, localement avancés non résectables ou métastatiques, HER-2 positifs et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .**

Posologies

Posologie adulte :

La dose recommandée de Keytruda® est soit de 200 mg toutes les 3 semaines (auparavant 2mg/kg toutes les 3 semaines), soit de 400mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

Posologie pédiatrique :

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

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

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

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

Aucune réduction de dose de Keytruda® n'est recommandée, le médicament doit être suspendu ou arrêté pour gérer les effets indésirables.

D. Avis de la HAS

***Avis de la CT du 07 décembre 2022 : Mélanome de stade IIB, IIC ou III**

a. Service médical rendu

Le service médical rendu par Keytruda® est **important** dans les indications :

- Keytruda® en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète.
- Keytruda® en monothérapie dans le traitement des patients et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- Keytruda® en monothérapie dans le traitement des patients et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III, ayant eu une résection complète.

b. Amélioration du Service médical rendu

Compte tenu :

- D'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent,
- De l'extrapolation aux adolescents des résultats de l'évaluation du pembrolizumab chez l'adulte aux stades III résecables et avancés (mélanome non résecable ou métastatique),
- Des données de tolérance issues de l'étude KEYNOTE-051.

La Commission considère que Keytruda® apporte chez l'adolescent au même titre que chez l'adulte une amélioration du service médical rendu **modérée** (ASMR III) dans le traitement du mélanome au stade III résecable.

Keytruda® apporte une amélioration du service médical rendu **mineure** (ASMR IV) :

- en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète,
- chez l'adolescent au même titre que chez l'adulte dans le traitement du mélanome au stade avancé (mélanome non résecable ou métastatique).

***Avis de la CT du 14 décembre 2022 : Cancer du sein triple négatif**

a. Service médical rendu

Le service médical rendu par Keytruda® est important dans la nouvelle indication de l'AMM (en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence).

b. Amélioration du Service médical rendu

Prenant en compte une démonstration dans une étude randomisée en double aveugle :

- D'une supériorité du pembrolizumab sur les co-critères principaux : réponse histologique complète (64,8% dans le groupe pembrolizumab versus 51,2% dans le groupe placebo) et survie sans événement avec un HR de 0,63 (IC95% : [0,48 ; 0,82]),
- De l'impossibilité de tirer de conclusion sur un effet sur la survie globale du fait de l'imaturité des données disponibles (critère secondaire hiérarchisé) ou sur la qualité de vie (critère exploratoire),
- De l'incidence des événements indésirables graves (EIG) plus élevée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie / pembrolizumab comparée au groupe placebo + chimiothérapie / placebo (43,6% et 28,5% respectivement).

La Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, Keytruda® apporte une amélioration du service médical rendu **mineure (ASMR IV)** dans le traitement néoadjuvant puis adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

***Avis de la CT du 4 janvier 2023 : MSI-H ou dMMR**

Avis défavorable au remboursement de Keytruda® en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes :

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

a. Service médical rendu

Le service médical rendu par Keytruda® en monothérapie est insuffisant dans l'ensemble des indications.

b. Amélioration du Service médical rendu

Sans objet

***Avis de la CT du 18 janvier 2023 : Carcinome à cellule rénale**

Avis favorable au remboursement de Keytruda® dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires, à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

Avis défavorable au remboursement de Keytruda® dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires.

a. Service médical rendu

Le service médical rendu par Keytruda® est **important** dans le carcinome rénal à cellules claires.

Le service médical rendu par Keytruda® est **insuffisant** dans le carcinome rénal non à cellules claires (chromophobe et tubulo-papillaire).

b. Amélioration du Service médical rendu

Compte tenu :

- D'une démonstration de supériorité du pembrolizumab versus placebo sur le critère principal, survie sans maladie évaluée par l'investigateur, avec un HR = 0,68 (IC95% : [0,53 - 0,87]), p=0,0010 ;

- De l'absence de démonstration de supériorité du groupe pembrolizumab par rapport au groupe en termes de survie globale (p=NS) et des données immatures à ce jour ;
- D'un surcroît de toxicité dans le groupe pembrolizumab, notamment marqué par des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 (32,2% versus 17,7%) et des événements indésirables graves (20,7% versus 11,5%) ;
- D'une absence d'impact démontrée sur la qualité de vie (critère exploratoire).

La Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, Keytruda® apporte une amélioration du service médical rendu **mineure (ASMR IV)** en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

Dans le carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires : Sans objet.

Synthèse SMR / ASMR Keytruda® :

Tableau 1 - SMR / ASMR en fonction des indications

Indication	SMR	ASMR
Mélanome avancé	important	IV
Mélanome adjuvant (*stade III, *stade IIB, IIC)	important	III+ / IV*
CBNPC 1 ^{ère} ligne monothérapie	important	III
CBNPC non épidermoïde 1 ^{ère} ligne en association	important	III
CBNPC épidermoïde 1 ^{ère} ligne en association	important	III
CBNPC 2 ^e ligne	important	IV
CBNPC 2 ^e ligne ALK+	insuffisant	sans objet
Carcinome urothélial	important	IV
Lymphome de Hodgkin	important	IV
Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, monothérapie	important	III
Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, en association	important	IV
Carcinome rénal en association	important	III
Carcinome colorectal métastatique	Important/insuffisant	IV
Cancer du sein triple négatif (*néoadjuvant)	important	III / IV*
Oesophage	Important/insuffisant	III
Endomètre	important	III
Col de l'utérus	important	III
MSI-H ou dMMR	insuffisant	sans objet
Carcinome à cellules rénales à cellules claires/non à cellules claires	important/insuffisant	IV/sans objet

III/ Contexte/Objectifs/Périmètres

Suite à l'obtention de l'AMM en septembre 2015, l'ANSM a ouvert un suivi national de pharmacovigilance pour le pembrolizumab dans la continuité de la surveillance établie dans le cadre de l'ATU.

Du fait du nombre important de notifications et de l'extension des indications, il a été décidé de réaliser un suivi annuel des notifications issues du réseau des CRPV et du laboratoire.

L'enquête nationale de pharmacovigilance a pour objectif la revue des données collectées par les CRPV, par le titulaire d'AMM, et issues de la bibliographie du pembrolizumab afin de décrire les caractéristiques des effets indésirables identifiés et de détecter de nouveaux signaux de pharmacovigilance.

Synthèse des rapports d'expertise précédents :

Rapport n°1 (présentation au CTPV du 06/12/2016)

Signaux identifiés : syndrome de Lyell, pemphigoïde bulleuse, myocardite, pneumopathie organisée, rejet de greffe.

Rapport n°2 (présentation au CTPV du 18/04/2017)

Il s'agissait d'une mise à jour du rapport n°1 en incluant les données de l'étude REISAMIC (Registre des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immunomodulateurs en Cancérologie).

Rapport n°3 (présentation au CTPV du 10/04/2018)

Nouveaux signaux identifiés : réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) après l'administration de pembrolizumab chez des patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétique allogénique (GCSH), troubles du rythme cardiaque, péricardite, lipase augmentée, baisse FEVG, syndrome de Sjogren, gastrite.

Signaux validés : syndrome de Lyell, pemphigoïde bulleuse, myocardite, rejet de greffe.

Rapport n°4 (présentation au CTPV du 23/04/2019)

Nouveaux signaux identifiés : syndrome d'activation macrophagique, cholangite, réactivation hépatite B, dermatose acantholytique.

Signaux validés : syndrome de Vogt–Koyanagi–Harada (panuvéite granulomateuse bilatérale), réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) après l'administration de pembrolizumab chez des patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétique allogénique (GCSH), épanchement péricardique, péricardite.

Rapport n°5 (01/2021 non présenté en CSP)

Nouveaux signaux identifiés : sclérodermie, agranulocytose (sévère et prolongée)

Signaux validés : arythmie cardiaque, syndrome d'activation macrophagique, myélite, pneumopathie organisée, ulcération gastro intestinale, glomérulonéphrite membraneuse.

Rapport n°6 (Présentation en CSP expertise le 19/04/2022)

Nouveaux signaux identifiés : fasciite à éosinophiles, lupus érythémateux, tuberculose et réactivation de tuberculose, insuffisance cardiaque et événements thrombo-emboliques veineux et artériels et maladie de Grover.

Signaux validés : cholangite sclérosante, gastrite, vascularite, cystite immuno-médiée, syndrome de Sjögren.

Rapport n°7 (Présentation CSP expertise le 07/03/2023)

Nouveaux signaux identifiés : microangiopathie thrombotique, vascularite leucocytoclasique.

Signaux validés : Hypoparathyroïdie, névrite optique.

Signal identifié (<i>N° rapport</i>)	Signal validé (<i>N° rapport</i>)
Syndrome de Lyell (1)	O (3)
Pemphigoïde bulleuse (1)	O (3)
Myocardite (1)	O (3)
Rejet de greffe (1)	O (3)
GvHD après GCSH (3)	O (4)
Péricardite (3), épanchement péricardique	O (4)
Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	O (4)
Pneumopathie organisée (1)	O (5)
Arythmie cardiaque (3)	O (5)
Gastrite (3)	O (6)
Syndrome d'activation macrophagique (4)	O (5)
Myélite	O (5)
Ulcération gastro-intestinale	O (5)
Glomérulonéphrite membraneuse	O (5)
Syndrome de Sjögren (3)	O (6)
Cholangite sclérosante (4)	O (6)
Vascularite*	O (6)
Cystite immuno-médiée	O (6)
Hypoparathyroïdie	O (7)
Névrite optique	O (7)
Lipase augmentée (3)	N
Baisse FEVG (3) / insuffisance cardiaque (6)	N
Réactivation VHB (4)	N

Dermatose acantholytique** (4)	N
Sclérodermie (5)	N
Agranulocytose prolongée (5)	N
Fasciite à éosinophiles (6)	N
Lupus érythémateux (6)	N
(Réactivation) tuberculose (6)	N
Evènements thromboemboliques artériels/ veineux (6)	N
Maladie de Grover** (6)	N
Microangiopathie thrombotique (7)	N
Vascularite leucocytoclasique* (7)	N

* RCP : vascularite (vascularite du système nerveux central, aortite et artérite à cellules géantes)

** maladie de Grover appartient aux dermatoses acantholytiques

Tableau 2 – Synthèse des signaux identifiés et validés

Lors de la présentation du rapport n°7, les membres du CSP étaient favorables à la poursuite de l'enquête nationale sur le profil de sécurité du pembrolizumab en se focalisant sur les EI d'intérêts issus en particulier des cas marquants.

Ce nouveau rapport a pour objectif de documenter et caractériser au mieux les effets indésirables d'intérêts identifiés dans les précédents rapports en se focalisant sur les cas graves ainsi que sur les cas marquants remontés sur la période.

IV/ Méthodes

A. Données issues des bases de PV

Une requête a été réalisée par l'ANSM concernant les cas enregistrés dans la BNPV du 1er Octobre 2022 au 30 septembre 2023 afin d'identifier les effets indésirables d'intérêt, avec les critères de sélection suivants :

- Origine des cas : CRPV
- Version : Dernière version approuvée
- Critère de date : date de saisie de la version 0 du cas compris entre le 01/10/2022 et le 30/09/2023
- Critère de gravité : cas graves

Critères concernant les médicaments :

- Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Substance : PEMBROLIZUMAB

En complément, l'ANSM nous a fourni les résultats de la détection automatisée de signaux de notification disproportionnée appliquée sur les données de la BNPV pour le pembrolizumab et utilisant les données de la BNPV enregistrées depuis le 01/01/2000. Le logiciel utilisé permet l'obtention d'une liste de couples {médicament-effet indésirable} définis comme des signaux de notification disproportionnée statistiquement significatifs et ordonnés par degrés d'association.

Les cas envoyés à l'ANSM jusqu'au 30/09/2023 selon la procédure des cas marquants ont également été analysés », certains cas marquants reçus jusqu'à fin 2023 ont tout de même été pris en compte s'ils concernaient les effets indésirables d'intérêt.

B. Données du laboratoire :

Le laboratoire MSD a fourni les données suivantes :

- Le récapitulatif, sous forme de line listing de l'ensemble des cas survenus sur le territoire français entre le 01/10/2022 et le 30/09/2023
- Les fiches CIOMS correspondantes
- Les rapports actualisés de sécurité internationaux de pharmacovigilance (PSUR) et le plan de gestion des risques (PGR), le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- Les données de vente annuelle ainsi qu'une estimation annuelle de l'exposition sur le territoire français sur la période du 01/10/2022 au 30/09/2023
- La revue de la littérature nationale et internationale.

C. Données de la littérature :

La recherche dans la littérature concernant les effets indésirables d'intérêt du pembrolizumab a été effectuée dans la base de données Medline de la National Library of Medicine.

D. Autres :

Les données de Vigilyze ont été consultées pour les effets indésirables d'intérêt. La mesure de disproportionnalité utilisée est l'Information Component (IC) issu d'une méthode Bayésienne, défini par la formule suivante :

$$IC = \log_2 \frac{n_{DE} + 0.5}{\frac{n_D n_E}{n} + 0.5}$$

n_{DE} étant le nombre le cas médicament-événement (qui doit être >3), n_D le nombre le cas rapportés pour le médicament, n_E le nombre le cas rapportés de l'événement et n le nombre total de cas rapportés. L'association médicament / événement était considéré comme sur-rapportée de manière disproportionnée

si la valeur inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'IC est positif, c'est-à-dire si l'IC_{0,25} >0. Un dédoublement des cas a été appliquée selon la méthode automatique proposée par Uppsala (algorithme vigiMatch) [27].

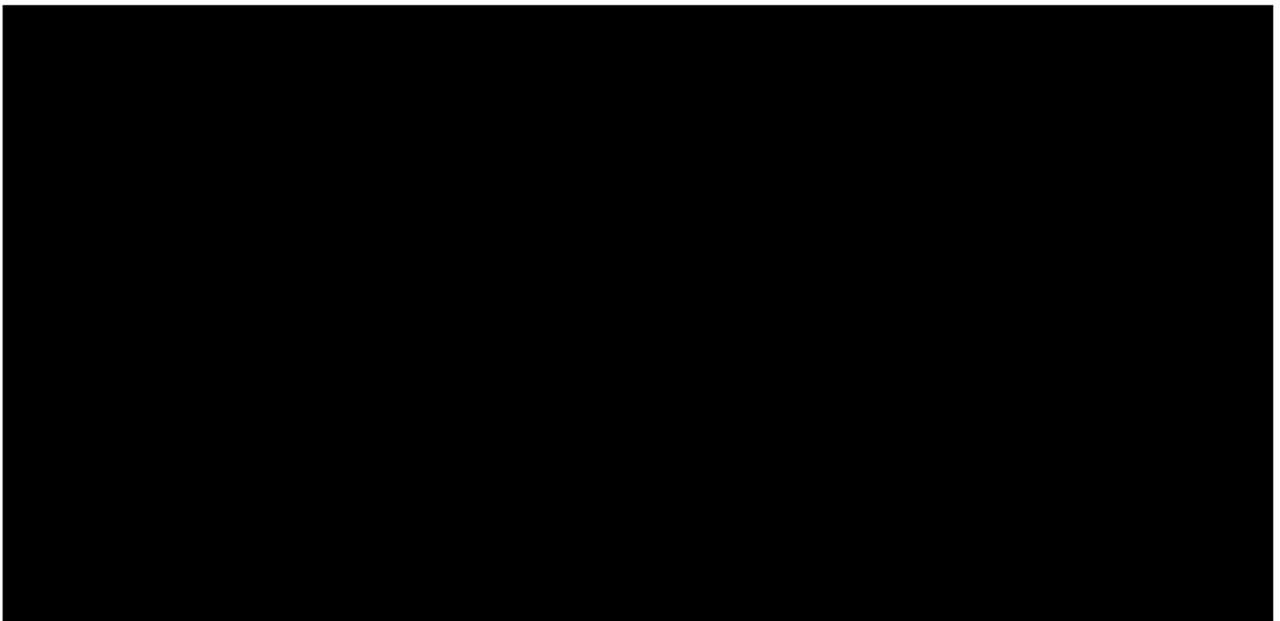
V/ Résultats

A. Chiffres de vente – Données d'exposition en France

Sur l'année 2022, les ventes françaises se sont élevées à [REDACTED] de Keytruda® 100 mg. Selon la formule de calcul utilisée dans le dernier PSUR de Keytruda®, soit une posologie de 200 mg de pembrolizumab par administration et un nombre moyen de [REDACTED] injections par an, l'exposition annuelle est estimée à environ [REDACTED] patients-année.

Pour l'année 2023 (données jusqu'au 30 septembre 2023), les ventes se sont élevées à [REDACTED] de Keytruda® 100 mg, soit une exposition estimée à environ [REDACTED] patients-année.

On observe donc une augmentation de la consommation de Keytruda® en lien avec l'extension des indications et la durée prolongée des traitements.

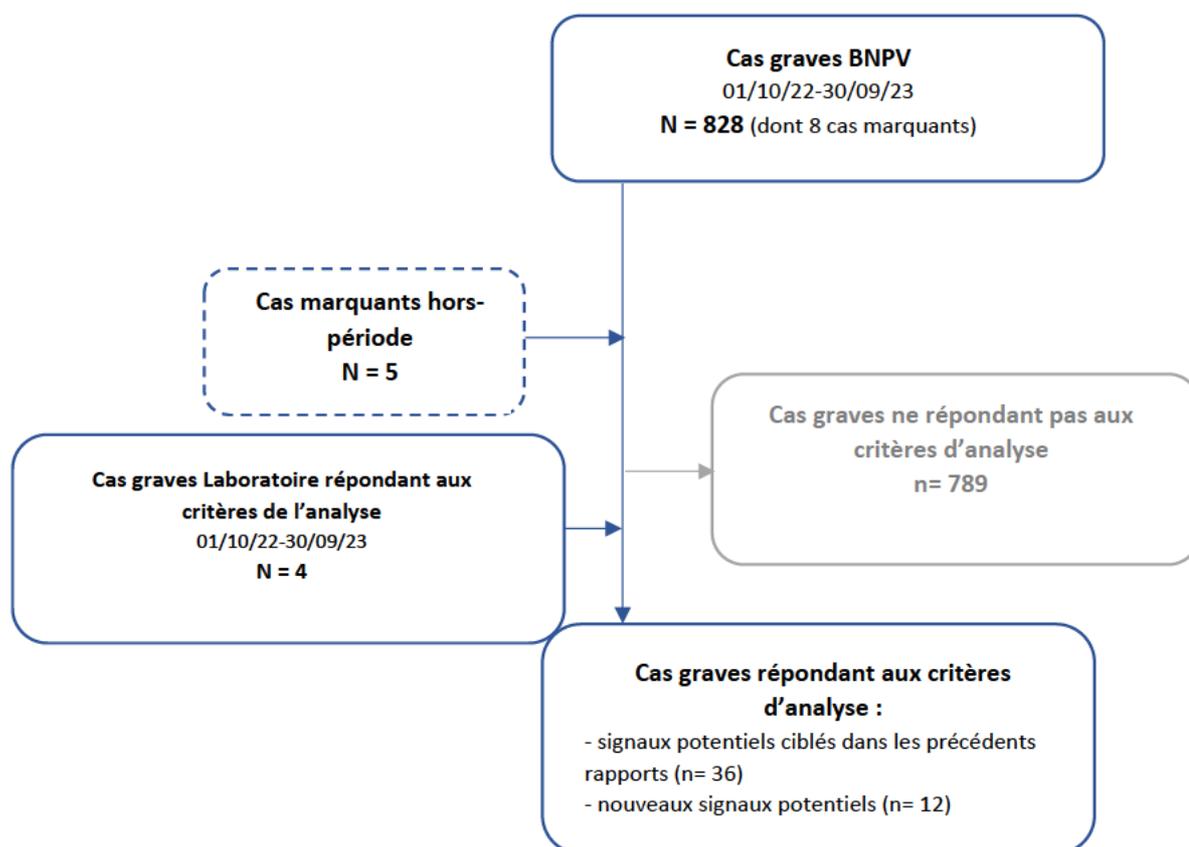


Graphique 1 – Estimation de l'exposition en patients-année

B. Données en France

Sur la période du 01/10/22 au 30/09/2023, 828 cas graves (dont 38 décès) ont été enregistrés dans la BNPV correspondant à 1301 effets indésirables.

8 cas marquants ont été envoyés à l'ANSM sur la période et 5 cas ont été pris en compte pour l'analyse car il s'agissait d'effets d'intérêt.

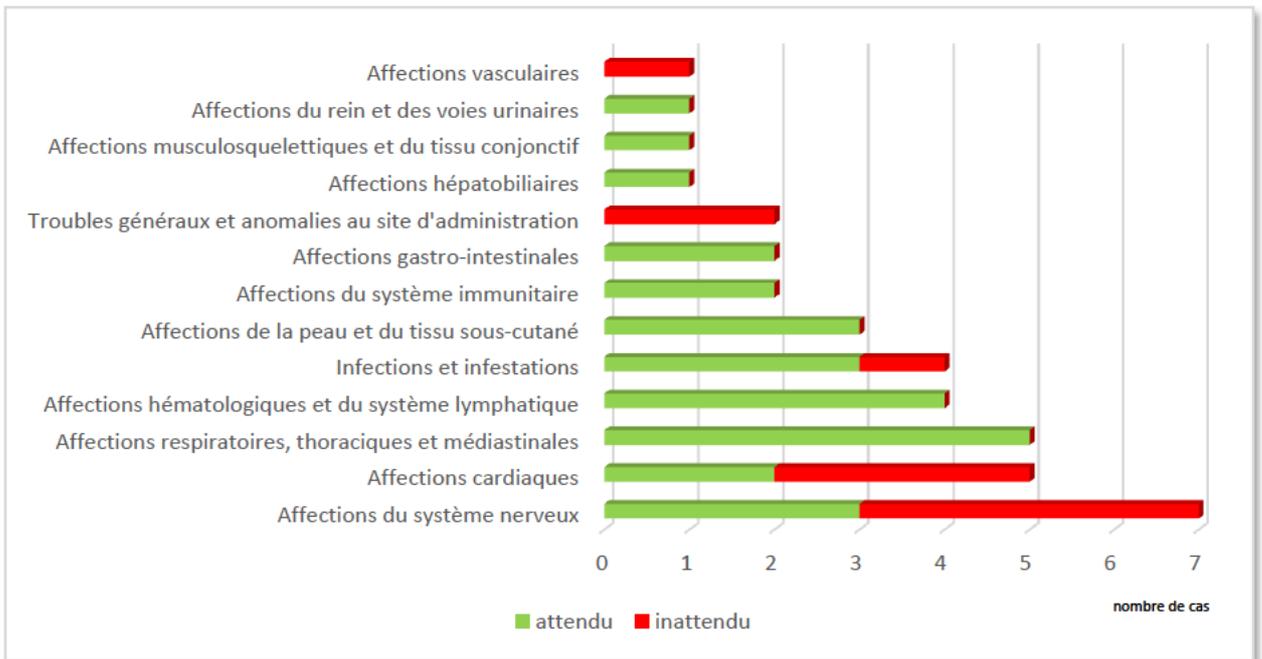


Graphique 2 - Flow-chart des cas analysés

Concernant les 38 cas de décès rapportés dans la BNPV, 71% des cas étaient attendus (myocardite, syndrome de Lyell, insuffisance rénale aigue, choc anaphylactique, encéphalopathie, colite, aplasie, neutropénie, anémie hémolytique, syndrome d'activation macrophagique, hépatite fulminante, myosite, pneumopathie, perforation iléale).

Parmi les 29% de cas inattendus, on retrouve 3 cas d'arrêt cardiorespiratoire (+ association à une chimiothérapie suspecte également), 3 cas d'AVC ischémiques (détaillés dans la suite du rapport), 1 cas d'encéphalopathie hépatique (+ lenvatinib), 1 cas d'hémorragie massive (+ chimiothérapie pour un cancer de l'œsophage métastatique, avec saignements antérieurs au traitement), 1 cas de choc septique dans

un contexte d'aplasie (+ chimiothérapie), 1 cas de choc cardiogénique et 1 cas d'altération de l'état général.



Graphique 3 – Cas de décès rapportés dans la BNPV

C. Analyse détaillée

1. Effets indésirables d'intérêt ciblés dans les précédents rapports

a. Microangiopathie thrombotique

- Cas français (période rapport N=3 ; cumulé N=6) :

██████████ : Patiente traitée pour un cancer bronchique métastatique, initialement traité par pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel (4 cures) puis pembrolizumab seul en consolidation devant la bonne réponse thérapeutique. Survenue 10 jours plus tard d'une microangiopathie thrombotique de type purpura thrombotique thrombopénique ██████████ ██████████). La patiente bénéficie d'échanges plasmatiques x 5, corticoïdes et caplacizumab. Devant l'absence de réascension de l'activité ADAMTS13 ██████████, décision de poursuivre le caplacizumab au-delà de 1 mois. ██████████). Pas de reprise de l'immunothérapie, le scanner montre un aspect progressif au niveau de la lésion lobaire inférieure gauche.

██████████ : Patiente ██████████ traitée par pembrolizumab + **lenvatinib** en 2^e ligne d'un cancer de l'endomètre de haut grade en progression péritonéale. Après la 2^e cure, mise en évidence d'une anémie hémolytique ██████████ thrombopénie ██████████ réticulocytes ██████████ haptoglobine ██████████ fonction rénale stable. Sur le plan cardiaque : ECG normal. Sur le plan cérébral : patiente asymptomatique, pas de céphalées, pas de confusion, pas de déficit focal. Activité ADAMTS13 à ██████% (norme 50-150%). Suspicion de microangiopathie thrombotique sans anomalies de la fonction rénale. Le tableau s'améliore après l'arrêt des deux médicaments (pembrolizumab et lenvatinib) avec 2 transfusions de CGR, sans échange plasmatique ni perfusion de caplacizumab ou eculizumab. Evolution est favorable avec reprise de pembrolizumab et lenvatinib sans récurrence d'hémolyse.

Autre cas enregistré le ██████████ (hors période du rapport d'enquête :

██████████ : Patiente de ██████████ traitée par pembrolizumab / carboplatine / paclitaxel pour un carcinome mammaire gauche canalaire infiltrant, hospitalisée après la 4^e cure pour anémie hémolytique avec une hémoglobine à ██████████% de schizocytes, haptoglobine effondrée ██████████ et LDH à ██████████ associée à une thrombopénie profonde avec des plaquettes ██████████ sans atteinte rénale ni neurologique en dehors de céphalées rétro-orbitaires sans anomalie à l'IRM cérébrale. Test de Coombs négatif éliminant une anémie hémolytique auto-immune. Pas de signes biologiques de CIVD. Pas d'argument pour une cause infectieuse. Bilan auto-immun avec AAN, anti-ADN natifs et anti-ENA négatif. Pas d'allongement du TCA, bilan SAPL avec anti-cardiolipides et anti-B2GP1 négatif. Dosage ADAMTS13 normal. Régression des signes d'hémolyse. Devant la persistance d'une thrombopénie à ██████ G/L, une anémie stable autour de ██████████ dL et apparition d'une neutropénie, réalisation d'un myélogramme sans argument pour une hémopathie ou pour une infiltration par des cellules extramédullaires. Au total, microangiopathie thrombotique sans retentissement viscéral d'évolution favorable.

Autres cas antérieurs : ██████████ (cf rapports précédents).

Absence de cas rapporté au laboratoire.

La DAS réalisée dans la BNPV montre une association significative avec le PT microangiopathie thrombotique (n=4) et une absence d'association significative pour les PT thrombotic thrombocytopenic purpura et haemolytic uraemic syndrome

- Données Vigilyze :

Dans Vigilyze, pour le pembrolizumab, 12 cas ont été rapportés (IC_{0.25} à -0,1) avec le PT thrombotic microangiopathy (dont 5 français), 11 cas (IC_{0.25} à -0,1) avec le PT thrombotic thrombocytopenic purpura (dont 1 français) avec le pembrolizumab, et 4 cas (IC_{0.25} à -1,5) avec le PT haemolytic uraemic syndrome. A noter 41,7% de décès parmi ces cas (n=10).

Avec les autres ICI, l'indice de disproportionnalité (IC_{0.25}) est de 1,2 avec l'atezolizumab (11 cas de thrombotic microangiopathy), 0,8 avec l'ipilimumab (12 cas de thrombotic thrombocytopenic purpura) et

de 0,6 avec le nivolumab (23 cas de thrombotic microangiopathy). L'IC_{0,25} est < 0 pour les autres associations.

- Données Littérature :

Dans le précédent rapport, une étude observationnelle rétrospective a été rapportée à partir de la base de données américaine FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) et mettait en évidence l'association entre purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et ICI. Trente-cinq cas de PTT étaient rapportés dont 8 avec le pembrolizumab avec un ROR significatif à 2.56 [95%IC 1,28-5,12] [1].

Un nouveau cas rapporté sur la période soit 5 au total pour le pembrolizumab dans la littérature. Ce dernier cas concerne un patient de 56 ans avec un antécédent d'hypertension pris en charge pour un adénocarcinome du poumon métastatique par pemetrexed, carboplatine, pembrolizumab. Après la 5^e cure il est hospitalisé pour un PTT pour lequel il a reçu une corticothérapie et 6 échanges plasmatiques. Une détérioration s'est produite 4 jours plus tard, avec une activité ADAMTS13 <5% (Normale >67%), et 7 séances supplémentaires d'échanges plasmatiques ont été réalisées avec quatre doses totales de rituximab et une diminution progressive des corticoïdes avec surveillance de la numération plaquettaire et de l'activité ADAMTS13 [2].

b. Vascularite leucocytoclasique

- Cas français (période rapport N=0 ; cumulé N=6) :

Pas de nouveau cas sur la période étudiée (bnpv + laboratoire).

La DAS réalisée dans la BNPV ne rapporte pas d'association significative.

- Données Vigilyze : 17 cas sont rapportés avec le PT cutaneous vasculitis dont 6 cas français (IC_{0,25} à 0,1).

- Données littérature : Pas de nouvelles données sur la période étudiée. Les deux cas rapportés dans la littérature ont été décrits dans le rapport n°7.

c. Lupus érythémateux

- Cas français (période rapport N=4 ; cumulé N=18) :

4 nouveaux cas graves sur la période :

██████████ Patiente de ███ ans traitée par pembrolizumab pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique qui a présenté 3 mois après l'initiation du traitement un lupus subaigu. Biopsies cutanées : lupus subaigu et IFD négative. Evolution favorable sous soins locaux et corticoïdes. Arrêt de l'ICI.

██████████ Patiente de ███ ans, traitée par pembrolizumab et pemetrexed pour un adénocarcinome bronchique hilair droit avec métastases cérébrales, qui a présenté après 1 an de traitement un lupus subaigu bulleux. Biopsie cutanée : lésion lichénoïde d'évolution bulleuse ██████████. Absence d'argument pour une dermatose bulleuse auto-immune ou un érythème nécrolytique migrateur. Le diagnostic de lupus subaigu bulleux induit par le pembrolizumab avec examen histologique compatible est retenu. Instauration d'un traitement par dermocorticoïdes, Plaquenil® et prednisone. Bonne évolution des lésions. Arrêt de l'ICI et pemetrexed en raison de la toxicité cutanée et de la stabilité de la situation sur le plan carcinologique.

██████████ Patiente de ███ ans traitée par pembrolizumab pour un adénocarcinome bronchopulmonaire initialement par carboplatine/pemetrexed/pembrolizumab puis pemetrexed/pembrolizumab. 4 mois après le début de traitement, survenue d'un lupus subaigu immuno-induit associée à une dermohypodermite bactérienne. Un traitement local par Clarelux® (clobétasol propionate) est prescrit associé à Plaquenil® (hydroxychloroquine) et à une antibiothérapie. Les lésions se sont améliorées.

██████████ : Patient de ███ ans traité par pembrolizumab pour un mélanome. Après 4 cures, apparition d'une éruption érythémato-papuleuse dont la clinique et la biopsie sont compatibles avec un lupus cutané subaigu d'origine immuno-induit. Bonne réponse au traitement par Plaquenil®. Reprise d'une immunothérapie par ipilimumab/nivolumab, arrêté pour ██████████.

Pas de cas rapportés au laboratoire.

La DAS réalisée dans la BNPV montre une association significative pour les 6 cas de lupus érythémateux cutané subaigu et les 5 cas de lupus cutané érythémateux rapportés.

- Données Vigilyze :

Dans Vigilyze, 74 cas enregistrés sont identifiés à l'aide de la SMQ Narrow Systemic lupus erythematosus / pembrolizumab. Le délai médian de survenu est de 4 mois et la moyenne de 6,6 mois (pour les 21 cas où le délai était renseigné). Vingt-cinq cas sont enregistrés avec le PT Subacute cutaneous lupus erythematosus (IC_{0.25} à 2.9) parmi les principaux autres termes codés, on retrouve 6 cas avec le PT Cutaneous lupus erythematosus (IC_{0.25} à 0.1), 11 cas avec le PT Lupus-like syndrome (IC_{0.25} -0.9), 17 cas avec le PT Systemic lupus erythematosus (IC_{0.25} -1.8).

- Données Littérature :

Un seul cas rapporté sur la période de réactivation d'un lupus érythémateux disséminé après une dose de chimio-immunothérapie avec une seule cure de pembrolizumab pour le cancer du poumon non à petites cellules oligométastatique [3].

e. Sclérodémie

- Cas français (période rapport N=3 ; cumulé N=13) :

██████████ : La patiente de █ ans a comme antécédent ██████████
██████████
██████████ . Prise en charge d'un cancer du sein triple négatif par le protocole pembrolizumab - carboplatine - paclitaxel, réactivation de la sclérodémie auto-immune ██████████

La DAS réalisée dans la BNPV montre une association significative avec 4 cas de sclérodémie rapportés.

Deux cas laboratoire :

██████████ Patient traité par pembrolizumab pour un mélanome de stade III qui a présenté une sclérodémie, ██████████

██████████ Patiente de █ ans traitée pour un cancer colorectal MSI qui a présenté une sclérodémie après 4 mois de traitement par pembrolizumab qui a été arrêté.

- Données Vigilyze :

Dans Vigilyze, 45 cas, dont 15 cas sont enregistrés avec le PT scleroderma (IC_{0.25} à 0,7), 12 cas avec le PT systemic scleroderma (IC_{0.25} à 2,5), 14 cas avec le PT morphoea (IC_{0.25} à 2,8) et 4 cas avec le PT scleroderma like reaction (IC_{0.25} à 1) pour le pembrolizumab. Le délai moyen de survenu était de 10 mois [1-20] et la médiane de 10,5 mois (sur 12 cas pour lesquelles la donnée est renseignée).

- Données littérature :

Une étude descriptive réalisée dans Eudravigilance a retrouvé 70 cas de sclérodémie avec les ICI, dont 41 cas avec le pembrolizumab. Dans cette étude le délai médian de survenu était de 325 jours (soit environ 10,8 mois) pour le pembrolizumab [IQR 232.5-439.5] [5].

Treize cas au total ont été rapportés dans la littérature avec le pembrolizumab résumés dans ce [tableau](#)
Un nouveau cas sur la période décrivant le cas d'une patiente de 54 ans qui après 16 cures de pembrolizumab pour un cancer du sein a développé une sclérodémie confirmée à l'histologie. Elle a d'abord été traitée par corticoïdes oraux puis par PUVA-thérapie avec une réponse médiocre et s'est finalement améliorée sous méthotrexate [6].

f. Acidose tubulaire rénale

- Cas français (période rapport N=1 ; cumulé N=5) :

██████████ : Survenue d'une acidose tubulaire de type 1 chez une patiente de █ ans traitée depuis 9 mois par pembrolizumab pour un carcinosarcome

gynécologique. L'évolution est favorable sur le plan métabolique avec réhydratation et correction des troubles ioniques. Une PBR a été réalisée qui a confirmé le diagnostic des lésions tubulaires (tubulite) sans signe de gravité. Reprise prévue du pembrolizumab [REDACTED] avec surveillance de la fonction rénale et les troubles électrolytiques.

Pas de cas rapporté au laboratoire.

La DAS réalisée dans la BNPV montre une association significative avec 3 cas d'acidose tubulaire rénale rapportés.

- Données Vigilyze :

Dans Vigilyze, 17 cas ont été rapportés (PT Renal tubular acidosis) avec le pembrolizumab dont 5 français, l'analyse de disproportionnalité montre un $IC_{0.25}$ significatif à 2, et 2 cas avec le PT Fanconi syndrom avec un $IC_{0.25}$ non significatif à -2,8.

- Données littérature :

Une patiente de 71 ans a reçu un traitement par pembrolizumab/cisplatine/5 fluoro-uracile pendant 4 mois puis un mois de pembrolizumab pour traiter son cancer gingival mandibulaire récidivant. Devant la progression de la maladie, l'ICI est arrêté et un traitement par cetuximab/ paclitaxel a été instauré. Cinq mois après l'arrêt du pembrolizumab, elle a développé une néphrite tubulo-interstitielle aiguë associée au syndrome de Fanconi et à une acidose tubulaire rénale de type 1, qui s'est résolue grâce à une corticothérapie [7].

Une patiente de 46 ans atteinte d'un cancer du poumon métastatique et d'un cancer épidermoïde de l'amygdale a développé une acidose tubulaire rénale après 6 mois de traitement par pembrolizumab qui s'est résolu à l'arrêt. Un an après, devant une progression de la maladie et une bonne réponse antitumorale à l'immunothérapie antérieure, décision de reprendre un traitement par nivolumab sans récurrence d'atteinte rénale [8]. Le mécanisme pourrait être en lien avec un impact de l'ICI sur l'ammoniogenèse au niveau du tubule proximal [9].

g. Insuffisance cardiaque

- Cas français (période rapport N=7 ; cumulé N=26) :

[REDACTED] : Patient de [REDACTED] ans ayant comme antécédents [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]). Il a présenté après 3 cures de pembrolizumab pour un carcinome épidermoïde ORL, une dyspnée d'aggravation progressive, habituellement NYHA II, passant à NYHA IV avec décompensation cardiaque avec OMI bilatéraux et crépitants, pas de signes droits, NT-Pro BNP [REDACTED] ng/L. L'ETT réalisée a montré une FEVG très altérée à [REDACTED]%, une HTAP, et une hypokinésie globale.

██████████ : Patient de █ ans aux antécédents de ██████████
█ traité par pembrolizumab et **axitinib** pour un carcinome rénal à cellules claires. Après la 2^e cure de pembrolizumab, perturbations du bilan cardiologique avec notamment une ascension des NT-pro BNP, l'ECG réalisé retrouvait des troubles de repolarisation avec sous décalage, altération de la FEVG à █% sur un VG hypokinétique global. Coronarographie : Lésions bitronculaires : sténose significative de l'artère interventriculaire antérieure moyenne, englobant l'origine de la seconde diagonale (lésion de bifurcation), lésion intermédiaire de l'artère coronaire droite moyenne. Biopsies endomyocardiques : absence d'argument pour une toxicité cardiaque de l'immunothérapie. IRM cardiaque : hypokinésie basale et inféro-latéro-médioventriculaire avec altération de la FEVG estimée à █ %. Élévation isolée des valeurs du T2 au niveau septal médioventriculaire et apical posant la question d'œdème myocardique. Succès d'angioplastie de l'artère interventriculaire antérieure moyenne. Implantation d'un stent actif. Arrêt de l'axitinib.

██████████ : Patiente de █ ans ayant comme antécédents une ██████████
██████████. Après 63 cures de pembrolizumab pour un carcinome canalaire infiltrant du sein, elle a présenté une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG █%) symptomatique.

██████████ : Patiente de █ ans ayant comme antécédents ██████████ et traitée pour un cancer du sein par pembrolizumab et axitinib. Elle a présenté après 3 mois de traitement une FEVG SBP █%, SLG = █% avec des douleurs thoraciques atypiques. Coronarographie normale.

██████████ : Patiente de █ ans avec comme facteurs de risque cardiovasculaires ██████████
██████████
██████████
Elle présente une décompensation cardiaque avec une dysfonction VG à ██████████ % dans un contexte d'immunothérapie (5 cures de pembrolizumab reçues) pour un cancer utérin métastatique. Une IRM cardiaque est réalisée. La FEVG est à █ % avec aspect de myocardite de la paroi inféro-latérale. Une coronarographie montre une lésion non significative de l'artère interventriculaire antérieure proximale englobant l'origine de la première diagonale. La biopsie endomyocardique montre un aspect histologique en faveur d'une myocardite lymphocytaire.

██████████ : Patient de █ ans ayant présenté une cardiopathie dilatée avec FEVG à █% (██████████
█) après 9 cycles de pembrolizumab pour un adénocarcinome trachéo-bronchique avec atteinte pleurale et qui a une ██████████ connue depuis ██████████. La coronarographie est normale. L'IRM cardiaque montre une cardiopathie dilatée sévèrement hypokinétique bi-ventriculaire (FEVG █%/FEVD █%), un œdème myocardique diffus et un ECV discrètement augmenté. Absence de séquelle de nécrose ischémique ou de myocardite. Le traitement par pembrolizumab est arrêté et il est instauré un traitement par bisoprolol, ramipril, amiodarone et Forxiga® (dapaglifozine).

La DAS réalisée dans la BNPV montre une association significative avec 24 cas d'insuffisance cardiaque rapportés.

Cas laboratoire :

██████████ : Patient de █ ans traité par pembrolizumab pour un cancer colorectal, qui a été hospitalisé ██████████ après 10 cures pour une insuffisance cardiaque.

- Données Vigilyze :

22 cas avec le PT Cardiac failure acute (IC_{0.25} à 1,2) dont 3 cas français, 174 cas avec le PT Cardiac failure dont 23 cas français (IC_{0.25} à 0,5) avec 36,2% de décès.

- Données littérature :

Une méta-analyse, pour tous les types de cancers avait rapporté un risque significatif de myocardite (Peto OR : 4,42, IC 95 % : 1,56-12,50), de péricardite (Peto OR : 2,16, IC 95 % : 1,42-3,29), **insuffisance cardiaque (Peto OR 1,51, IC à 95 % : 1,01–2,26)** et dyslipidémie (Peto OR : 3,68, IC à 95 % : 1,89-7,19). Comme certains facteurs de risque retrouvés dans certains cancers (tabagisme, alcool) ne le sont pas dans le mélanome, une étude auxiliaire a été réalisée afin de déterminer si le mélanome traité par immunothérapie présente un risque similaire d'évènements cardiovasculaires par rapport aux autres cancers solides. Les patients atteints de mélanome traités par ICI présentaient un risque significatif de présenter une dyslipidémie (Peto OR : 4,74, IC 95 % : 2,16-10,41, $p < 0,01$, I₂ = 0 %, $p = 0,94$). Le Peto OR était numériquement significatif pour la péricardite, la myocardite, **l'insuffisance cardiaque**, l'infarctus du myocarde, l'ischémie cérébrale, l'HTAP, l'HTA, les arythmies, l'endocardite et les troubles de la conduction, mais l'intervalle de confiance n'était pas significatif. Le risque d'évènement cardiovasculaire n'était pas statistiquement différent entre le mélanome traité avec par ICI et d'autres tumeurs [10].

h. Evènements thromboemboliques artériels

- Ischémie myocardique (période rapport N=7 ; cumulé N=18):

██████████ : Patient de █ ans avec un antécédent ██████████ qui a présenté un SCA NSTEMI près d'un an après l'initiation du pembrolizumab pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique. Coronarographie : lésions tritronculaires. Succès d'angioplastie.

██████████ : Patient de █ ans qui a présenté une aggravation de la fonction ventriculaire gauche sous pembrolizumab au long cours (22 cures reçues). Patient présentant une cardiopathie rythmique sous-jacente. La coronarographie a mis en évidence l'apparition d'une part ischémique avec en imagerie endocoronaire une plaque d'allure inflammatoire traitée par angioplastie et mise en place de stent.

██████████ : Patiente âgée de █ ans traitée par chimio-immunothérapie pour un cancer bronchique avec atteinte cérébrale ayant bénéficié d'une radiothérapie. ██████████

██████████ Après la 5^e cure de pembrolizumab, patiente hospitalisée pour un syndrome coronarien aigu.

██████████ : Patiente âgée de █ ans avec antécédent de ██████████, puis adénocarcinome pulmonaire traité initialement par carboplatine, pemetrexed,

██████████ : Patient âgé de █ ans suivi pour un d'adénocarcinome pulmonaire de stade IV qui a présenté des AVC ischémiques subaigus (> 10 jours et < 1 mois) multi-territoriaux évoquant une origine emboligène en 1^{ère} intention. Evènement survenu sous paclitaxel et bevacizumab, le patient avait reçu du Pembrolizumab antérieurement.

██████████ : Patiente de █ ans traitée par pembrolizumab + axitinib pour un carcinome rénal évolutif à cellules claires qui a présenté après la 1^{ère} cure un AIT potentiellement en lien avec une rupture de plaque d'athérome dans un contexte ██████████

██████████

La DAS réalisée dans la BNPV montre une association significative avec 2 cas d'ischémie cérébrale rapportés.

- Données Vigilyze :

Dans Vigilyze, 176 cas avec le PT Cerebrovascular accident ($IC_{0.25}$ à -0,7), 72 cas avec le PT cerebral infarction ($IC_{0.25}$ 0,8), 44 cas avec le PT ischaemic stroke ($IC_{0.25}$ à 0,5) sont rapportés avec le pembrolizumab.

On retrouve également 133 cas avec le PT myocardial infarction ($IC_{0.25}$ à -1.4), 56 cas avec le PT acute myocardial infarction ($IC_{0.25}$ à 0,2), 25 cas avec le PT acute coronary syndrome ($IC_{0.25}$ à 0,7), 17 cas avec le PT myocardial ischaemia ($IC_{0.25}$ à -0,6).

- Données Littérature :

Absence de données pertinentes sur la période.

i. Tuberculose/ Réactivation de tuberculose

- Cas français (période rapport N=1 ; cumulé N=4) :

Pas de nouveau cas sur la période dans la BNPV

La DAS réalisée dans la BNPV ne rapporte pas d'association significative.

Un cas rapporté par le laboratoire :

██████████ : Patient de █ ans qui a présenté une suspicion de tuberculose en cours de traitement par pembrolizumab pour un cancer ORL.

- Données Vigilyze :

Dans Vigilyze, 50 cas ont été rapportés (HLT Tuberculous infections) avec le pembrolizumab, l'analyse de disproportionnalité montre un $IC_{0.25}$ à 0,3.

- Données littérature :

patients étaient sous ICI en première intention (35 %) et après le premier cycle (54 %) de traitement. Le délai de survenue médian était de 77 jours (1 à 450). Les médicaments les plus utilisés étaient le pembrolizumab et l'association nivolumab-ipilimumab. **Des facteurs de stress potentiels ont été reconnus dans 12 cas (80 %).** Six patients (35 %) présentaient des complications cardiaques concomitantes. Des corticoïdes ont été utilisés dans la prise en charge de huit patients (50 %). Quinze patients ont présenté une résolution des symptômes dans un délai médian de 8 jours, deux patients ont rechuté après réintroduction (sur 5) et un patient est décédé. Le Tako-Tsubo semble donc pouvoir être associé aux ICI [11].

Quatre cas rapportés dans la littérature ont été identifiés :

- ✓ Cas d'une femme de 72 ans traitée par pembrolizumab en monothérapie pour un cancer du poumon non à petites cellules. Elle s'est présentée 3 jours après la 2^e cure pour une dyspnée et une faiblesse généralisée après la deuxième séance de pembrolizumab. Mise en évidence d'une cardiomyopathie de Tako-Tsubo (FEVG 25-30%, ballonnement apical à l'ETT, troponine et BNP augmentés, pas de coronarographie réalisée mais normale 2 ans auparavant), associée à une hypophysite et une pneumopathie [12].
- ✓ Cas d'un patient atteint d'un carcinome rénal métastatique qui a développé un syndrome de Takotsubo 6 jours après le début d'un traitement par pembrolizumab + **axitinib**. L'axitinib a été arrêté et la fonction cardiaque s'est complètement rétablie 23 jours après la présentation initiale. Le traitement a été repris et a obtenu une réponse partielle de la maladie [13].
- ✓ Cas d'une patiente de 57 ans sans antécédent cardiaque significatif traité par pembrolizumab, pemetrexed et carboplatine pour un CBNPC. Deux semaines après la 4^e cure, elle a présenté des douleurs thoraciques, des palpitations, une tachypnée et une tachycardie. L'ECG a révélé une tachycardie sinusale sans modification aiguë de l'onde ST-T, mais les troponines sont revenues remarquablement élevées. Une échocardiographie transthoracique a été réalisée, montrant une fraction d'éjection de 40 à 45 % avec une hypokinésie sévère du septum moyen inférieur, moyen inféro-latéral, moyen antéro-latéral, moyen du septum antérieur, moyenne inférieure et moyenne de la paroi antérieure, épargnant les segments apical et basal compatible avec cardiomyopathie atypique de Tako-Tsubo. Le cathétérisme cardiaque a révélé une occlusion de 60 % de l'artère circonflexe droite proximale (ACR), un mouvement anormal de la paroi dans la zone médio-ventriculaire avec épargne des segments basaux et apicaux compatibles avec un Takotsubo atypique [14].
- ✓ Cas d'une patiente de 76 ans ex fumeuse mais sans antécédents cardio-vasculaires, traitée par pembrolizumab pour un adénocarcinome pulmonaire. Six heures après l'administration du pembrolizumab, elle a présenté une réaction à la perfusion avec fièvre, dyspnée puis progression de l'insuffisance respiratoire. L'ECG a montré une élévation du segment ST et la troponine était augmentée. L'échocardiographie a également détecté une akinésie du segment apical du ventricule gauche et une hyperconstriction de la base ventriculaire avec ballonnement apical. Ces résultats suggèrent une cardiomyopathie de TakoTsubo en raison d'une réaction à la perfusion

D'autres cas ont été publiés sans incident : Patiente de 40 ans ayant reçu 3 cures de pembrolizumab pour un mélanome métastatique entre le 21^{ème} et 27^{ème} semaine de grossesse. Pendant le traitement par pembrolizumab, la croissance fœtale s'est déroulée sans incident et aucun événement indésirable maternel n'a été observé. La patiente a subi une césarienne à 28 semaines de grossesse. Le nouveau-né a été pris en charge en unité de soins intensifs néonataux en raison de l'accouchement prématuré [23].

Un autre cas de naissance sans incident a été rapporté chez une patiente traitée par pembrolizumab pour un lymphome de Hodgkin mais qui n'avait pas reçu d'immunothérapie depuis 2 ans [24].

3. Populations particulières

a. Population pédiatrique

Aucun cas grave rapporté chez les enfants sur la période (BNPV + laboratoire).

b. Patients présentant une pathologie auto-immune pré-existante

Absence de signal de sécurité chez les patients présentant une pathologie auto-immune préexistante hormis le risque potentiel de poussée de la maladie auto-immune.

VI/ Discussion

Les données françaises analysées pour ce 8ème rapport sont basées sur les cas « graves » d'intérêt issus de la notification spontanée ciblés dans les précédents rapports, et les nouveaux signaux potentiels identifiés notamment à partir des cas marquants.

Les signaux sur la période étudiée ont été classés en signaux validés (par l'EMA), en signaux à investiguer incluant à la fois les nouveaux signaux issus en particulier des cas marquants et les signaux antérieurs pour lesquels il y a de nouvelles données pertinentes qui justifient d'évaluer ou réévaluer le signal, et enfin les signaux qui nécessitent une poursuite de la surveillance sans action proposée par manque de données.

A. Signaux validés

Aucun nouveau signal validé sur la période.

B. Signaux à investiguer

▪ Nouveaux signaux potentiels

- Cardiomyopathie de Tako-Tsubo

Le syndrome de Tako-Tsubo est une cardiopathie aiguë caractérisée par son début brutal dans un contexte de douleurs thoraciques, dyspnée, par un électrocardiogramme qui montre des signes évocateurs d'un syndrome coronaire aigu avec un sus ou un sous-décalage du segment ST, et par l'aspect échographique typique de ballonnisation apicale et d'hypercontractilité des segments basaux (plus rarement, il est rencontré des TTS de type médioventriculaire, basal ou focal). Les taux sanguins de troponine sont le plus souvent discrètement augmentés. Le BNP est parfois élevé, ce d'autant que les patients présentent des signes d'insuffisance cardiaque aiguë. C'est devant l'absence de lésion coronaire à la coronarographie et l'aspect échographique typique qu'est alors évoqué le diagnostic de syndrome de Tako-Tsubo.

Sur le plan épidémiologique, cette pathologie survient préférentiellement chez les femmes après la ménopause dans les suites immédiates d'un stress intense, physique ou le plus souvent psychique. Le syndrome peut évoluer vers un état de choc cardiogénique ou se compliquer d'arythmie cardiaque, qui nécessitent une prise en charge lourde en réanimation. L'évolution est le plus souvent favorable avec restitution *ad integrum* de la fonction ventriculaire gauche.

Les mécanismes physiopathologiques conduisant au développement de ce syndrome ne sont pas complètement connus. On estime cependant que l'atteinte myocardique observée est en rapport avec une libération importante de catécholamines dans la circulation sanguine lors d'un stress émotionnel et une hypersensibilité myocardique à ces catécholamines. Il a également été mis en évidence dans cette pathologie une accumulation de glycogène dans les cardiomyocytes ainsi que des altérations

structurelles réversibles des protéines contractiles et du cytosquelette. L'absence de signes de nécrose ou d'apoptose est également en accord avec le caractère rapidement réversible de l'atteinte myocardique [25].

Le CRPV de Caen va réaliser un travail d'analyse descriptive des cas de la BNPV associant syndrome de Tako-Tsubo et ICI afin de décrire les caractéristiques des cas et préciser ce signal.

D'après ces données, le rapporteur considère qu'il existe un signal de force modérée et de risque élevé (gravité potentielle).

- **Exposition pendant la grossesse (hypothyroïdie congénitale)**

Il n'existe que peu de données sur l'utilisation du pembrolizumab chez la femme enceinte. Seulement quelques cas d'exposition ont été publiés. Aucune étude de reproduction n'a été conduite avec pembrolizumab ; cependant, dans des modèles murins de grossesse, le blocage de la voie de signalisation PD1/PD-L1 a montré une modification de la tolérance au fœtus et a conduit à une augmentation des pertes fœtales (RCP).

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG4 qui passe la barrière placentaire par un processus actif, particulièrement intense dans le dernier trimestre de la grossesse, qui implique le récepteur FcRn au niveau du syncytiotrophoblaste. Le transport placentaire des IgG commence vers 13 semaines d'aménorrhée (SA) dans l'espèce humaine. Ce transport progresse de façon linéaire en cours de grossesse. Entre 17 et 22 SA le fœtus dispose de 5 à 10 % des taux maternels. Vers 28-32 SA, ces taux s'élèvent à 50 %, et la majorité des IgG fœtales est acquise au-delà de 36 SA, puisqu'à terme le nouveau-né dispose de 120 à 130 % des concentrations maternelles, preuve de son transfert actif [26].

Le pembrolizumab a une longue demi-vie d'élimination (22 jours) d'où une exposition fœtale prolongée au-delà de la date d'arrêt du traitement. On considère qu'il est nécessaire d'attendre 7 demi-vies du médicament concerné pour permettre l'élimination de 99% de la dose présente dans l'organisme soit 154 jours pour le pembrolizumab (5 mois environ). Une exposition à l'immunothérapie dans les mois précédant le début d'une grossesse +/- pendant la grossesse pourrait donc avoir des conséquences pour l'enfant à naître notamment des effets indésirables d'origine immunitaire. Il est d'ailleurs mentionné dans le RCP que les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par pembrolizumab et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de pembrolizumab.

Dans ce rapport, un premier cas d'hypothyroïdie congénitale a été rapporté chez un nouveau-né dont la maman a reçu du pembrolizumab durant le 1^{er} et 2^{ème} trimestre de grossesse (6 doses reçues dont la dernière à 21SA), mais au vu de la longue demi-vie du pembrolizumab, le fœtus a probablement été exposé jusqu'à la fin de la grossesse. Un autre cas d'hypothyroïdie congénitale associé à un retard de croissance intra-utérin modéré avait été publié suite à l'administration de nivolumab chez la maman jusqu'à la 7^{ème} semaine de grossesse. Parmi les autres effets indésirables immuno-médiés, un cas d'entérocolite

a été rapporté chez un nouveau-né après une exposition chez la maman lors des 1^{er} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.

Un signal semble donc émerger sur des effets indésirables immuno-médiés (hypothyroïdie, entérocolite) lors d'une exposition fœtale en cours de grossesse. Au vu de l'extension des indications du pembrolizumab notamment dans le cancer du sein, on observera probablement davantage d'exposition chez la femme en âge de procréer.

A noter qu'en France, selon la HAS, la prévalence des hypothyroïdies à la naissance est de 1 nouveau-né sur 2 500 selon les données recueillies en 2019.

Une réflexion avec la cellule grossesse semble donc à envisager sur les cas d'expositions au pembrolizumab pendant la grossesse et peut-être plus largement sur la classe des ICI. Le délai recommandé dans le RCP de Keytruda® entre la fin d'un traitement et le début d'une grossesse est de 4 mois qui devrait être étendu à 5 mois en prenant en compte les 7 temps de demi-vies d'élimination du pembrolizumab.

D'après ces données, le rapporteur considère qu'il existe un signal de force modérée et de risque élevé (gravité potentielle).

▪ **Signaux déjà suivis (cf rapports précédents)**

- **Microangiopathie thrombotique (MAT)**

Dans le précédent rapport nous avons souligné qu'un signal semblait émerger des données de la littérature. Deux nouveaux cas français de MAT ont été rapportés sur la période (+1 cas notifié après la DLP de la période) et un cas dans la littérature qui souligne notamment l'intérêt des échanges plasmatiques dans ce contexte pour éliminer à la fois le pembrolizumab (à longue demi-vie), et les anticorps anti ADAMTS 13, mais aussi de supplémenter les patients en protéase fonctionnelle contenue dans le plasma [2].

L'analyse de disproportionnalité réalisée dans VigiBase® ne montre toujours pas de signal significatif pour le pembrolizumab, mais l'indice de disproportionnalité ($IC_{0,25}$) avec d'autres ICI est de 1,2 avec l'atezolizumab et de 0.6 avec le nivolumab. L' $IC_{0,25}$ est <0 pour les autres anti PD1/PDL1.

Une évaluation du risque de purpura thrombotique thrombocytopenique a été réalisée dans le dernier PSUR (cf p67). La définition du PTT utilisée associe une thrombocytopenie sévère, une anémie hémolytique et une activité ADAMTS 13 diminuée (<10%). En l'absence de résultats de l'activité ADAMTS 13, la présence d'ischémie d'organe en l'absence d'autre cause identifiée peut faire considérer un PTT.

Dans la revue des cas, certains répondaient à la définition du PTT citée ci-dessus, mais comportaient des étiologies alternatives (traitement par gemcitabine, sepsis, cancer avancé), d'autres ne répondaient pas à la définition (absence de thrombopénie sévère, absence d'anémie hémolytique, pas d'activité ADAMTS13 ou de mise en évidence d'atteinte d'organe).

Sur la base de l'ensemble des informations examinées et présentées, bien que le mécanisme à médiation immunitaire du déficit en ADAMTS 13 soit compatible avec une imputabilité du pembrolizumab, il a été conclu dans le PSUR qu'il n'existe pas suffisamment de preuves pour étayer une association causale entre les MAT et l'exposition au pembrolizumab et justifier une mise à jour du RCP. Il s'agit pourtant là d'un effet dont la gravité est majeure (mortalité élevée, nécessité d'une prise en charge spécifique en urgence) justifiant une information des cliniciens sur ce risque potentiel.

A noter que le PTT fait partie des effets indésirables listés dans le [RCP américain](#) de Keytruda® en se basant sur les résultats de l'étude [KEYNOTE-581](#) dans lequel a été rapporté un cas grave de PTT dans le bras expérimental associant le pembrolizumab et le lenvatinib (cancer du rein).

Les CRPV de Marseille et de Caen travaillent actuellement en collaboration pour réaliser à la fois une revue descriptive détaillée des cas français de microangiopathie thrombotique sous ICI rapportés dans la BNPV et une analyse de Vigibase® et de la littérature pour renforcer ce signal.

D'après ces données, le rapporteur considère qu'il existe un signal de force modéré (cas français, données littérature) et de risque élevé (gravité potentielle liée à la mortalité élevée et nécessite une prise en charge spécifique en urgence).

- **Lupus érythémateux**

Bien que le signal de lupus érythémateux ait déjà été abordé dans le PSUR #10 et non retenu, les 4 nouveaux cas graves de lupus érythémateux sur la période, les données de la littérature ainsi que l'analyse de Vigibase® semblent justifier de réévaluer le signal du lupus érythémateux disséminé.

D'après ces données, le rapporteur considère qu'il existe un signal de force élevé (cas rapportés, données littérature) et de risque élevé (gravité potentielle).

- **Fasciite à éosinophiles**

Un signal avait été ouvert pour la classe des ICI en 2020, mais non confirmé par manque d'information pour conclure à un lien de causalité entre le risque de fasciite à éosinophiles et les ICI.

Un nouveau cas grave de fasciite à éosinophiles (cas marquant hors période) a été rapporté dans la BNPV, toutefois, même si la chronologie, la clinique et l'évolution sont en faveur d'une fasciite à éosinophiles potentiellement en lien avec l'ICI, la biopsie cutanée réalisée sur la zone inflammatoire n'a pas retrouvé de fascia sur les coupes analysées ce qui n'a pas permis de confirmer le diagnostic de fasciite.

Le cas de la littérature est bien documenté avec un délai de survenu tardif (20 mois) et une présentation isotopique et la confirmation de l'infiltration lymphocytaire du nodule sous-cutané qui a permis d'orienter vers ce diagnostic.

Le cas rapporté sur le période issu de la littérature, le cas marquant rapporté après le gel des données BNPV ainsi que l'analyse de Vigibase® (signal de disproportionnalité) semblent justifier de réévaluer le signal de fasciite à éosinophiles.

Ce diagnostic doit être envisagé en cas d'œdème généralisé, d'induration et de sclérose de la peau, d'une myalgie diffuse et d'une hyperéosinophilie.

D'après ces données, le rapporteur considère qu'il existe un signal de force modéré (cas rapporté, données littérature) et de risque élevé (gravité potentielle).

C. Signaux potentiels à surveiller

Parmi les signaux antérieurement identifiés pour lesquels nous n'avons pas de nouvelles données justifiant la réévaluation du signal, on retrouve les risques de vascularite leucocytoclasique, de sclérodermie, d'acidose tubulaire rénale, d'insuffisance cardiaque, d'évènements thrombo-emboliques artériels, de tuberculose/ réactivation de tuberculose, réactivation de l'hépatite B.

Parmi les nouveaux signaux potentiels, certains seront à réévaluer au vu des facteurs confondants présents dans les cas rapportés. C'est le cas pour le risque de nécrose digitale qui sera à réévaluer, puisque parmi les 3 cas décrits, les patients présentaient des facteurs de risque (antécédents maladie de Vaquez, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Raynaud) même si on ne peut exclure un lien de causalité avec le pembrolizumab comme facteur déclenchant sur un terrain prédisposé.

Il en est de même pour le risque de thrombose de veine centrale de la rétine, le cas décrit rapportant une association du pembrolizumab avec l'axitinib, davantage imputable que l'immunothérapie (décrit dans le RCP de l'Inlyta®)

C'est le cas également pour le risque de kératite/kératoconjonctivite, le cas rapporté rapportant une exposition concomitante à la cytarabine, médicament pourvoyeur notoire de cet effet indésirable (décrit dans le RCP).

Concernant le risque d'hyperprogression, l'enquête de pharmacovigilance ne pourra probablement pas répondre à la question sur ce risque car il y a très peu de cas déclarés et il n'existe pas de définition fiable permettant de caractériser les cas, définition qui sera d'ailleurs probablement différente en fonction de la pathologie traitée. Ce sujet a été discuté avec les experts oncologues le 17 novembre 2023 dernier au Comité scientifique permanent spécialisé en oncologie et en hématologie (CPOH). Les oncologues sont intéressés par le sujet mais n'ont pas vraiment de réponses à nous apporter. Ils n'ont pas été en mesure de préciser si des cas avaient été observés dans leur pratique, en raison de l'absence de définition consensuelle et de la difficulté à faire la distinction entre hyperprogression et progression. Nous restons en attente des recommandations des sociétés savantes spécialisées en oncologie pour avancer sur cette problématique.

VII/ Conclusions du CRPV rapporteur

L'enquête nationale permet de surveiller le profil de sécurité du pembrolizumab en faisant la revue des données collectées par les CRPV et par le titulaire d'AMM, et issues de la littérature. L'objectif est de décrire les caractéristiques des effets indésirables identifiés et de détecter de nouveaux signaux de pharmacovigilance.

Dans ce 8^{ème} rapport d'enquête, nous nous sommes focalisés uniquement sur les cas graves en ciblant particulièrement les effets indésirables d'intérêt identifiés dans les précédents rapports et les cas marquants rapportés sur la période.

Il n'y a pas eu de nouveau signal confirmé sur la période.

Parmi les nouveaux signaux potentiels, on retrouve les risques de cardiomyopathie de Tako-Tsubo et d'effets indésirables immuno-médiés (hypothyroïdie, colite) chez les nouveaux nés exposés *in utero* au pembrolizumab. Certains signaux seront à réévaluer au vu des facteurs de risques présents dans les cas rapportés, c'est le cas pour le risque de nécrose digitale, de thrombose de la veine centrale de la rétine et de kératite/kératoconjonctivite.

Concernant le risque d'hyperprogression, l'enquête de pharmacovigilance ne pourra probablement pas apporter de réponse car il y a très peu de cas déclarés et il n'existe pas de définition fiable permettant de caractériser les cas.

Les nouveaux cas présentés sur la période renforcent certains signaux déjà identifiés comme le risque de microangiopathie thrombotique, de lupus et de fasciite à éosinophiles. D'autres restent sous surveillance par manque de données sur cette période en particulier le risque de vascularite leucocytoclasique, de sclérodermie, d'acidose tubulaire rénale, de tuberculose/ réactivation de tuberculose, ou par la présence de facteurs de risque dans les cas décrits notamment pour les cas d'insuffisance cardiaque et d'évènements thrombo-emboliques artériels.

Au vu de l'ensemble des données présentées dans ce rapport d'expertise, une poursuite du suivi national paraît justifiée en se concentrant sur les effets indésirables graves et d'intérêt issus notamment des cas marquants selon les mêmes modalités.

- [Résumé des caractéristiques du produit du princeps \(lien\)](#)

- **Références bibliographiques**

[1] Moore DC, Elmes JB, Arnall JR, Strassels SA, Patel JN. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura associated with immune checkpoint inhibitors: A real-world study of the FDA adverse event reporting system. *Int Immunopharmacol.* 2022 Sep;110:109015.

[2] Kozak M, Rubenstein W, Okwan-Duodu D, Friedman K, Nassir Y, Perez-Alvarez I, Gibb DR, Klapper E, Pepkowitz S. Durable remission of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of pembrolizumab therapy. *Transfusion.* 2023 Jun;63(6):1241-1245. doi: 10.1111/trf.17378. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37096845.

[3] Spagnoletti A, Platania M, Brambilla M, Occhipinti M, Canziani L, Cabras A, Provenzano L, Leone AG, Ambrosini P, Prelaj A. Systemic lupus erythematosus reactivation after chemoimmunotherapy in preexisting autoimmune disease. *Tumori.* 2022 Dec;108(6):609-614. doi: 10.1177/03008916211067565. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34989254.

[4] Amrane K, Le Meur C, Thuillier P, Alemany P, Niel C, Renault D, Abgral R. Case report: Eosinophilic fasciitis induced by pembrolizumab with high FDG uptake on 18F-FDG-PET/CT. *Front Med (Lausanne).* 2022 Dec 20;9:1078560. doi: 10.3389/fmed.2022.1078560. PMID: 36606046; PMCID: PMC9807755.

[5] Nicoletti MM, Crisci E, Cosenza V, Riccardi C, Campitiello MR, Ruggiero D, Berrino PM, Docimo G, Scavone C. Immune Checkpoint Inhibitors and Scleroderma: Data from the European Pharmacovigilance Database. *Drugs Real World Outcomes.* 2023 Oct 31. doi: 10.1007/s40801-023-00399-7. Epub ahead of print. PMID: 37907712.

[6] Farrugia S, Mercieca L, Betts A, Refalo N, Boffa MJ. Scleroderma Secondary to Pembrolizumab: A Case Report and Review of 19 Cases of Anti-PD-1-Induced Scleroderma. *Case Rep Oncol.* 2023 Sep 6;16(1):846-856. doi: 10.1159/000533373. PMID: 37900813; PMCID: PMC10601745.

[7] Fujioka H, Kakeshita K, Imamura T, Arisawa Y, Yokoyama S, Yamazaki H, Koike T, Minamisaka T, Hirabayashi K, Kinugawa K. Pembrolizumab-induced Acute Tubulointerstitial Nephritis Accompanying Fanconi Syndrome and Type 1 Renal Tubular Acidosis. *Intern Med.* 2023 Jun 28. doi: 10.2169/internalmedicine.1918-23. Epub ahead of print. PMID: 37380456.

- [8] Shah CV, Weiner ID. Rechallenge in Immune Checkpoint Inhibitors Associated Renal Tubular Acidosis. *Kidney Int Rep.* 2023 May 22;8(7):1476-1477. doi: 10.1016/j.ekir.2023.05.013. PMID: 37441465; PMCID: PMC10334382.
- [9] Shah C.V., Lee H.W., Clapp W.L., Weiner I.D. A novel form of renal tubular acidosis associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int Rep.* 2022 Oct 26;8(1):197-201. doi:10.1016/j.ekir.2022.10.019. PMID: 36644354; PMCID: PMC9831939.
- [10] L'Orphelin JM, Dollalille C, Akroun J, Alexandre J, Dompmartin A. Cardiovascular Immunotoxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Melanoma. *Cancers (Basel).* 2023 Apr 6;15(7):2170. doi: 10.3390/cancers15072170. PMID: 37046831; PMCID: PMC10093552.
- [11] Trontzas IP, Vathiotis IA, Kyriakoulis KG, Sofianidi A, Spyropoulou Z, Charpidou A, Kotteas EA, Syrigos KN; ImmunoTTS Collaborative Group. Takotsubo Cardiomyopathy in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Summary of Included Cases. *Cancers (Basel).* 2023 May 6;15(9):2637. doi: 10.3390/cancers15092637. PMID: 37174104; PMCID: PMC10177389.
- [12] Khan WJ, Asif M, Chaudhry HS, Aslam S, Nadeem I. Pembrolizumab-Induced Broken Heart Syndrome, Pneumonitis, and Hypophysitis Occurring Concurrently; A Deadly Triad. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2023 May 8;13(3):88-90. doi: 10.55729/2000-9666.1173. PMID: 37877053; PMCID: PMC10593175.
- [13] Airò G, Maffezzoli M, Lazzarin A, Bianconcini M, Greco A, Buti S, Leonetti A. Takotsubo syndrome in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with pembrolizumab plus axitinib. *Immunotherapy.* 2022 Nov;14(16):1297-1305. doi: 10.2217/imt-2022-0013. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36408614.
- [14] Khan NAJ, Pacioles T, Alsharedi M. Atypical Takotsubo Cardiomyopathy Secondary to Combination of Chemo-Immunotherapy in a Patient With Non-Small Cell Lung Cancer. *Cureus.* 2020 Jul 27;12(7):e9429. doi: 10.7759/cureus.9429. PMID: 32742890; PMCID: PMC7389888
- [15] Okamatsu Y, Tsubouchi K, Ibusuki R, Maehara-Keshino E, Shimauchi A, Kayukawa T, Eto D, Inoue K, Harada T. Rapid Onset of Takotsubo Cardiomyopathy Induced by an Infusion Reaction to Pembrolizumab in a Patient with NSCLC. *JTO Clin Res Rep.* 2020 May 20;1(3):100055. doi: 10.1016/j.jtocrr.2020.100055. PMID: 34589948; PMCID: PMC8474362.
- [16] Ederhy S, Dolladille C, Thuny F, Alexandre J, Cohen A. Takotsubo syndrome in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a new adverse cardiac complication. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jul;21(7):945-947. doi: 10.1002/ejhf.1497. PMID: 31353808.

- [17] O'Connor P, Bhadbhade P, Khan Q, Williamson S. Acral vascular syndrome during an immune checkpoint inhibitor. *BMJ Case Rep.* 2020 May 17;13(5):e233463. doi: 10.1136/bcr-2019-233463. Erratum in: *BMJ Case Rep.* 2021 Feb 18;14(2): PMID: 32423910; PMCID: PMC7239533.
- [18] Khaddour K, Singh V, Shayuk M. Acral vascular necrosis associated with immune-check point inhibitors: case report with literature review. *BMC Cancer.* 2019 May 14;19(1):449. doi: 10.1186/s12885-019-5661-x. PMID: 31088420; PMCID: PMC6518656.
- [19] Foulsham W, Edghill BZ, Julia Canestraro OD, Makker V, Konner J, Abramson DH, Francis JH. Central retinal vein occlusion in the setting of fibroblast growth factor receptor inhibition. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022 Jul 8;27:101657. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101657. PMID: 35845747; PMCID: PMC9284313.
- [20] Muhammed A, Elnakib E, Gamal W, Roshdy S, Mahmoud A, Ahmed A, El Sayed Mohamed A. Hyperprogression of submandibular melanoma following pembrolizumab therapy. *Oral Oncol.* 2023 Jan;136:106279. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.106279. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36521380.
- [21] Xu W, Moor RJ, Walpole ET, Atkinson VG. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. *Melanoma Res.* 2019 Jun;29(3):333-337. doi: 10.1097/CMR.0000000000000586. PMID: 30730328.
- [22] Baarslag MA, Heimovaara JH, Borgers JSW, van Aerde KJ, Koenen HJPM, Smeets RL, Buitelaar PLM, Pluim D, Vos S, Henriët SSV, de Groot JWB, van Grotel M, Rosing H, Beijnen JH, Huitema ADR, Haanen JBAG, Amant F, Gierenz N. Severe Immune-Related Enteritis after In Utero Exposure to Pembrolizumab. *N Engl J Med.* 2023 Nov 9;389(19):1790-1796. doi: 10.1056/NEJMoa2308135. PMID: 37937778.
- [23] Anami Y, Minami S, Kumegawa A, Matsukawa H, Nishioka K, Noguchi T, Iwahashi N, Mizoguchi M, Nanjo S, Ota N, Mabuchi Y, Yagi S, Yamamoto Y, Ino K. Malignant melanoma treated with pembrolizumab during pregnancy: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2021 Nov;15(5):242. doi: 10.3892/mco.2021.2404. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34650809; PMCID: PMC8506525.
- [24] Le-Nguyen A, Rys RN, Petrogiannis-Halioitis T, Johnson NA. Successful pregnancy and fetal outcome following previous treatment with pembrolizumab for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022 Jan;5(1):e1432. doi: 10.1002/cnr2.1432. Epub 2021 May 28. PMID: 34047076; PMCID: PMC8789614
- [25] Combes A, Luyt CE, Trouillet JL. Tako-Tsubo cardiomyopathy: Case report and discussion. *Réanimation (2008)* 17, 177—180
- [26] Elefant E. Placental immunoglobulin transfer. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2012, 196, no 8, 1601-1612.

[27] Caster O, Aoki Y, Gattepaille LM, Grundmark B. Disproportionality Analysis for Pharmacovigilance Signal Detection in Small Databases or Subsets: Recommendations for Limiting False-Positive Associations. *Drug Saf.* 2020 May;43(5):479-487.

➤ Tableau annexe : Synthèse globale des signaux en cours

El graves d'interet	Cas francais				Cas mondiaux		Littérature		
	Sur la période	En cumulé	Cas marquant	DAS BNPV	En cumulé	IC _{0,25}	Case report sur la période	Case report total	Epidémiologie
Microangiopathie thrombotique	3	6	oui	oui	12 : PT thrombotic microangiopathy	-0,1	1	5	1 données FAERS avec ROR significatif à 2 56 [95%IC 1,28 5,12]
					11 : PT thrombotic thrombocytopenic purpura	-0,1			
					4 : PT haemolytic uraemic syndrome	-1,5			
Vascularite leucocytoclasique	0	6	non	non	17 : PT cutaneous vasculitis	0,1	0	2	0
Lupus érythémateux	4	18	non	oui	25 : PT Subacute cutaneous lupus erythematosus	2,9	1	11	0
					6 : PT Cutaneous lupus erythematosus	0,1			
					11 : PT Lupus-like syndrome	-0,9			
					17 : PT Systemic lupus erythematosus	-1,8			
Fasciite à éosinophiles	1	12	oui	oui	26 : PT Eosinophilic fasciitis	4,4	1	16	0
Sclérodemie	3	13	non	oui	15 : PT scleroderma	0,7	1	13	1 données Eudravigilance 1 données Vigibase
					12 : PT systemic scleroderma	2,5			
					14 : PT morphea	2,8			
					4 : PT scleroderma like reaction	1			
Acidose tubulaire rénale	1	5	oui	oui	17 : PT Renal tubular acidosis	2	2	2	0
Insuffisance cardiaque	7	26	non	oui	22 : PT Cardiac failure acute	1,2	0	2 (1+Henvatinib)	2
					174 : PT Cardiac failure	0,5			
Ischémie myocardique	7	18	non	non	133 : PT myocardial infarction	-1,4	0	0	1 meta analyse
					56 : PT acute myocardial infarction	0,2			
					25 : PT acute coronary syndrome	0,7			
					17 : PT myocardial ischaemia	-0,6			
AVC	8	20	non	oui	176 : PT Cerebrovascular accident	-0,7	0	0	1 meta analyse
					72 : PT cerebral infarction	0,8			
					44 : PT ischaemic stroke	0,5			
Tuberculose/ réactivation	1	4	non	non	50 : HLT Tuberculous infections	0,3	0	4	1 données FAERS 18 cas pembro ROR anti PD1/L1 1,79 (95%CI,1,42 2,26)
Réactivation hépatite B	1	1	oui	non	11 : PT Hepatitis B reactivation	0,5	0	1	0
Syndrome de Tako-Tsubo	5	9	oui	oui	32 : PT stress cardiomyopathy	2,1	3	17	1 Vigibase : ROR 3.39, 95% CI 1.96-5.86, P < 0.0001
Ischémie digitale	3	3	oui	non	8 : PT extremity necrosis	0,8	0	2	0
Thrombose de la veine centrale de la rétine	1	5	oui	non	8 : PT Retinal vein occlusion	0	0	1	0
Kératite / kératoconjonctivite	1	4	oui	oui	18 : PT keratitis	0,3	0	0	0
Hyperprogression	1	50	oui	non	32 : PT Tumour Hyperprogression	5,1	1	8	0
Hypothyroïdie congénitale	1	1	oui	non	1 : PT congenital hypothyroidism	-3	0	0	0