

Guide d'administration

Protocole *Pembrolizumab*

Rédaction : octobre 2016

Révisions : mars 2017, mai 2018, décembre 2018 (2.2 Schéma d'administration : ajout des recommandations du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)), octobre 2019 (3.1 – Ajustement selon la fonction rénale)

1. [Application thérapeutique](#)
2. [Guide d'administration](#)
3. [Guide d'ajustement posologique](#)
4. [Monitoring](#)
5. [Références](#)
6. [Annexes : Exemples de traitement des troubles thyroïdiens](#)

1. Application thérapeutique

Traitement en monothérapie du mélanome non résecable ou métastatique¹ :

- › En première intention ;
- › En 2^{ème} intention ou plus suite à un échec à une chimiothérapie cytotoxique, ipilimumab ou un inhibiteur BRAF (associé ou non avec un inhibiteur MEK).

Traitement à visée palliative.

ECOG 0-1²

- › Évaluation de l'INESSS (novembre 2015) : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Ao%C3%BBt_2016/Keytruda_2015_11.pdf
- › Liste Régie de l'assurance maladie du Québec (juin 2017) : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments-etablisements.aspx>

2. Guide d'administration

2.1. Description du protocole

Le pembrolizumab est administré aux 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicités inacceptables¹.

En clinique externe.

2.2. Schéma d'administration¹

Médicament	Dose	Description
Pembrolizumab	2 mg/kg (maximum de 200 mg)* Jour 1	› IV soluté; dans 50 ml de dextrose 5% ou de NaCl 0,9% à administrer en 30 minutes (concentration finale visée : entre 1 – 10 mg/ml). › Utiliser une tubulure avec filtre de 0,2 à 5 microns ¹ .

› Répéter aux 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicités inacceptables

Prémédication: aucune au préalable

* Extrait du PGTM : *À la lumière des preuves issues principalement des études pharmacocinétiques actuellement publiées et des propriétés pharmacologiques, le PGTM est d'avis que le dosage du pembrolizumab en fonction du poids (dose de 2 mg/kg administrée aux trois semaines) serait comparable à la dose fixe de 200 mg aux 3 semaines. Par conséquent, le PGTM considère qu'il serait acceptable de donner 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg aux 3 semaines³².*

Considération spéciale

Un traitement d'immunothérapie, si administré à des patients avec maladie auto-immune ou prenant des immunosuppresseurs, doit faire l'objet d'un monitoring étroit car des séries de cas rapportent des exacerbations de ces maladies malgré des taux de réponse¹⁹⁻²¹. De plus, une revue systématique a démontré que l'administration d'immunothérapie chez ces patients entraîne des réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI) dans 75% des cas. Cependant, la majorité de ces RIMI ont pu être pris en charge avec des corticostéroïdes sans nécessiter l'arrêt du traitement d'immunothérapie. La sévérité des RIMI pourrait toutefois être plus importante chez les patients avec maladie auto-immune sous-jacente²⁴.

2.3. Thérapie de support

- › **Hydratation:**
 - aucune au préalable.
- › **Antiémétiques :** potentiel émétique très faible (< 10%)¹
 - Pré et post immunothérapie : aucun d'emblée³
- › **Réactions reliées à la perfusion :**
 - De rares (< 1 %) cas de réactions liées à la perfusion ont été rapportés. Aucune prémédication n'est requise d'emblée. Les patients présentant une réaction légère à modérée pourraient recevoir le pembrolizumab avec une prémédication (anti-H1 et acétaminophène), sous surveillance étroite^{1,4-7}.

Grade	Symptômes	Conduite*
Symptômes légers	Réaction cutanée localisée, prurit, flushing	La vitesse de perfusion peut être réduite. La diphenhydramine peut être administrée. Pour les doses subséquentes, une prémédication peut être administrée.
Symptômes modérés	Symptôme qui ne correspond pas à un symptôme léger ni sévère	Interrompre la perfusion et administrer un traitement symptomatique (p. ex. : diphenhydramine, acétaminophène, corticostéroïdes, bronchodilatateurs, etc.). Reprendre la perfusion à un débit plus faible (p. ex. : 50% du débit initial) si nécessaire. Pour les doses subséquentes, une prémédication peut être administrée (diphenhydramine et acétaminophène).
Symptômes sévères	Bronchospasme, urticaire généralisé, TA < 80, angio-œdème	Cesser immédiatement la perfusion. Administrer des traitements de support (bronchodilatateur, épinéphrine, diphenhydramine, méthylprednisolone, etc.). Cesser définitivement le pembrolizumab.

*Adapté des protocoles Keynote 002⁵ et 006⁷

3. Guide d'ajustement posologique

3.1. Ajustement de la dose selon la fonction rénale AVANT de débuter le traitement^{1,25}

*Pour les ajustements en cours de traitement ([voir section 3.6 - Prise en charge de la toxicité à médiation immunitaire : dermatite, néphrite, pneumonite](#))

Fonction rénale	Ajustement posologique recommandé
DFGe ≥ 15 ml/min/1,73m ²	Aucun ajustement requis
DFGe < 15 ml/min/1,73m ²	Non étudié*

DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé

* Aucune modification importante dans la clairance du pembrolizumab n'aurait été observée jusqu'à un DFGe ≥ 15 ml/min/1,73m² dans une étude de pharmacocinétique²⁵.

3.2. Ajustement de la dose selon la fonction hépatique **AVANT de débiter le traitement**^{1,25}

*Pour les ajustements en cours de traitement voir [section 3.5 – Prise en charge de la toxicité à médiation immunitaire : diarrhée/colite, hépatite](#)

Fonction hépatique			Ajustement posologique recommandé
Bilirubine		AST	
≤ 1,5 x LSN	OU	> LSN	Aucun ajustement requis
> 1,5 x LSN	ET	peu importe	Aucune donnée disponible

LSN : limite supérieure de la normale

3.3. Ajustement des doses selon la toxicité hématologique

- › Aucun ajustement recommandé¹.
- › Dans les études, le pembrolizumab était interrompu en cas de toxicité hématologique de grade 4 (plaquettes < 25 x 10⁹/L ou neutrophiles < 0,5 x 10⁹/L)^{5,7}. Par contre, de tels événements n'ont pas été rapportés¹.

3.4. Principes de base pour le traitement des réactions à médiation immunitaire^{1, 8-15}

- › En présence de réaction à médiation immunitaire :
 - Selon la sévérité de l'effet indésirable, on devra interrompre le traitement au pembrolizumab et introduire une thérapie à base de corticostéroïdes.
 - On suggère habituellement une dose initiale de 0,5 à 2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, IV ou PO.
 - Les effets indésirables de grade 3 ou 4 requièrent habituellement une hospitalisation.
 - Une fois l'effet traité (grade 1 ou moins), la diminution de corticostéroïdes doit se faire sur au moins un mois.
 - Considérer une prophylaxie antibiotique (prophylaxie pour pneumonie à *Pneumocystis Jiroveci*) ainsi qu'un supplément de calcium et vitamine D pour les patients recevant des corticostéroïdes à long terme (≥ 12 semaines)^{13,15,17}.
- › Si la réaction à médiation immunitaire se résout (grade 0 ou 1), et que le patient reçoit une dose quotidienne inférieure ou égale à 10 mg prednisone ou l'équivalent, on peut reprendre le traitement avec le pembrolizumab. **Il n'est pas recommandé d'ajuster la dose ni l'intervalle du pembrolizumab.**
- › Cesser définitivement le traitement si¹ :
 - Toxicité de grade 3 ou 4 potentiellement fatale (sauf si endocrinopathie) ou récurrence de toxicité de grade 3 ou 4.
 - Persistance de toxicité de grade 2 ou 3 qui ne s'améliore pas à un grade 0 ou 1 en 12 semaines.
 - La dose de prednisone ne peut être réduite à ≤ 10 mg par jour ou équivalent en 12 semaines.

Plusieurs articles de revue ont été répertoriés concernant la prise en charge des toxicités à médiation immunitaire. Un résumé de ceux-ci a été élaboré ci-dessous. Pour plus d'information, veuillez-vous référer aux articles en références⁸⁻¹⁷.

3.5. Prise en charge de la toxicité à médiation immunitaire : diarrhée/colite, hépatite

Grade	Diarrhée/Colite ^{1,8,9,11,13-16,26}	Hépatite ^{1,8,9,11,15,16,26}
Toxicité légère (grade 1)	< 4 selles par jour de plus que d'habitude: <ul style="list-style-type: none"> › Le loperamide** peut être utilisé avec hydratation adéquate et mesures non pharmacologiques › Exclure les autres causes › Si persiste plus de 5-7 jours ou s'aggrave, traiter comme un grade 2 ou 3/4 	AST/ALT > 1 à 3 x LSN ET/OU Bilirubine > 1 à 1,5 x LSN Suivre la fonction hépatique 1 à 2 fois par semaine
	Poursuite du pembrolizumab	
Toxicité modérée (grade 2)	Jusqu'à 6 selles de plus que d'habitude, mucus ou sang dans les selles et douleur abdominale	AST/ALT > 3 à ≤ 5 x LSN OU Bilirubine > 1,5 à ≤ 3 x LSN
	Arrêt temporaire du pembrolizumab	
	<ul style="list-style-type: none"> › Administrer un traitement anti-diarrhéique ainsi qu'une hydratation adéquate. › Considérer consultation en gastro-entérologie. › Si les symptômes persistent plus de 5 à 7 jours ou si les symptômes s'aggravent : Débuter corticostéroïde à 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone PO ou équivalent. 	<ul style="list-style-type: none"> › Suivre la fonction hépatique aux 2 à 3 jours. › Si persistance de symptômes ou aggravation de la situation clinique après 7-14 jours²⁹ : débuter corticostéroïde à 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone PO ou équivalent.
Reprendre le pembrolizumab si les symptômes, ou fonction hépatique, sont de retour à grade ≤ 1 et si la dose de prednisone est inférieure ou égale à 10 mg par jour ou équivalent		
Toxicité grave (grade 3 ou grade 4)	Plus de 7 selles que d'habitude, fièvre, iléus et/ou signes péritonéaux	Si AST/ALT > 5 x LSN OU bilirubine > 3 x LSN OU augmentation ≥ 50% des AST/ALT par rapport aux valeurs de base pendant ≥ 1 semaine chez des patients avec métastase hépatique
	Cesser définitivement le pembrolizumab et débuter un traitement à base de corticostéroïdes à haute dose (1-2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent). Dans certains cas, en présence de toxicité hépatique rapidement résolue, ou d'une diarrhée de grade 3 dont les symptômes se sont améliorés à un grade 1 ou moins, l'immunothérapie pourrait être reprise*. Sevrer sur au moins un mois après résolution des symptômes à un grade ≤ 1.	
	<ul style="list-style-type: none"> › Consultation en gastro-entérologie › Hydratation IV › Si les symptômes persistent ≥ 3-5 jours, s'il y a détérioration après amélioration initiale ou en présence d'un grade 4, administrer un traitement IV : <ul style="list-style-type: none"> ○ Infliximab (5 mg/kg)^{8,9,11,13,16}. La dose d'infliximab peut être répétée 2 semaines plus tard. › En présence de contre-indication ou d'échec à l'infliximab, le vedolizumab (300 mg) pourrait être considéré²⁶. 	<ul style="list-style-type: none"> › Suivre la fonction hépatique aux 1-2 jours En présence d'un grade 4, administrer d'emblée la méthylprednisolone à 2 mg/kg/jour Si pas de réponse après 3 à 5 jours : <ul style="list-style-type: none"> › Optimiser la dose de corticostéroïdes ad 2 mg/kg si pas déjà fait. › Considérer l'ajout de mofétilmycophénolate (500 à 1000 mg BID)^{8,9,11,15,16}. Celui-ci est généralement cessé après le sevrage de corticostéroïdes. › L'infliximab n'est probablement pas le meilleur choix de traitement à cause de son potentiel hépatotoxique^{8,15}, mais pourrait être considéré dans certains cas³³.

* Ces recommandations sont basées sur un consensus d'expert.

**Certains auteurs ne recommandent pas l'utilisation d'anti-diarrhéiques car pourraient masquer une toxicité de plus haut grade¹⁶.

3.6. Prise en charge de la toxicité à médiation immunitaire : dermatite, néphrite, pneumonite

Grade	Dermatite ^{1, 8,14,16,26}	Néphrite ^{1,8,9,16,26}	Pneumonite ^{1,8,11,15,26}	
Toxicité modérée (grade 2)	<ul style="list-style-type: none"> › Rash, prurit localisé › 10-30% de la surface corporelle 	Créatinine : <ul style="list-style-type: none"> › 1,5 - 3 X LSN OU › 1,5 - 3 X valeur de base OU Protéinurie : protéine 2+	<ul style="list-style-type: none"> › Symptomatique › Interfère avec les activités instrumentales de la vie domestique 	
	Arrêt temporaire du pembrolizumab. Certains proposent de poursuivre si traitement topique efficace.		Arrêt temporaire du pembrolizumab	
	<ul style="list-style-type: none"> › Traiter avec crème hydratante à base d'urée, corticostéroïdes topiques (puissance modérée à élevée) ± antihistaminique oral. › Si pas d'amélioration après une semaine : Débuter corticostéroïdes à 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone PO ou équivalent. 	<ul style="list-style-type: none"> › Consultation en néphrologie Débuter corticostéroïdes à 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone PO ou équivalent. › Suivre la créatinine aux 2 à 3 jours. › Si pas d'amélioration, augmenter la dose de corticostéroïdes à 1-2 mg/kg/jour de prednisone PO ou équivalent et considérer l'arrêt définitif du pembrolizumab* 	<ul style="list-style-type: none"> › Investigation en pneumologie (imagerie, bronchoscopie) › Considérer traitement antibiotique empirique Débuter corticostéroïdes à 1-2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. › Si aucune amélioration après 48-72 h, traiter comme un grade 3 	
	Reprendre le pembrolizumab si les symptômes sont complètement disparus ou de grade ≤ 1 et si la dose de prednisone est inférieure ou égale à 10 mg par jour ou équivalent. Le pembrolizumab peut être cessé définitivement dans certains cas de pneumonite ou de néphrite**.			
Toxicité grave (grade 3 ou grade 4)	<ul style="list-style-type: none"> › > 30% surface corporelle atteinte › Stevens-Johnson, nécrose, nécrolyse épidermique toxique ou rash avec ulcération 	Créatinine : <ul style="list-style-type: none"> › 3 x valeur de base OU › > 3 x LSN OU Protéines urinaires : > 3,5 g /24h	<ul style="list-style-type: none"> › Symptômes sévères › Interfèrent avec les activités de la vie quotidienne › Besoin en O₂ 	
	Cesser définitivement le pembrolizumab et débuter un traitement à base de corticostéroïdes à haute dose (1-2 mg/kg/jour prednisone ou équivalent PO ou IV). Dans certains cas, en présence de toxicité rénale ou cutanée de grade 3, l'immunothérapie pourrait être reprise*.			
	<ul style="list-style-type: none"> › Considérer consultation en dermatologie et biopsie cutanée › Selon le jugement clinique, pembrolizumab pourrait être repris après résolution d'un grade 3 ou 4 à un grade ≤ 1^{13,14} 	<ul style="list-style-type: none"> › Consultation en néphrologie › Considérer biopsie rénale¹⁶ Si pas de réponse après ≥ 3 à 5 jours : <ul style="list-style-type: none"> › considérer immunosuppression 	<ul style="list-style-type: none"> › Consultation en pneumologie +/- infectiologie › Débuter traitement antibiotique empirique On peut donner jusqu'à 2-4 mg/kg prednisone ou équivalent^{15,16}. 	

		additionnelle (ex : mofétilmycophénolate)	Diminuer les doses de corticostéroïdes progressivement sur au moins <u>6 semaines</u> . Si aucune amélioration après 48 h, considérer immunosuppression additionnelle (p. ex. : infliximab (5 mg/kg), mofétilmycophénolate (1g IV BID), IGIV ou cyclophosphamide) ^{8,11,15,26}
--	--	---	--

LSN : Limite supérieure de la normale ; AST : aspartate aminotransférase ; ALT : alanine aminotransférase

IGIV : immunoglobulines intraveineuses

*Dans une série de cas de 13 patients ayant eu une toxicité rénale (grade non rapporté) secondaire à l'immunothérapie, 4 patients ont dû avoir recours à de l'hémodialyse²⁷.

** Ces recommandations sont basées sur un consensus d'expert.

3.7. Prise en charge de la toxicité à médiation immunitaire : endocrinopathies

Grade	Hypothyroïdie ^{8,10,16,26} (voir annexe 1)	Hyperthyroïdie ^{1,8,15,16,26} (voir annexe 1)	Hypophysite, insuffisance surrénalienne ^{1,8,13,14,15,26}
Toxicité modérée (grade 2)	Poursuivre le pembrolizumab		Considérer interrompre le pembrolizumab
	<ul style="list-style-type: none"> › Débuter un traitement de lévothyroxine (voir annexe 1). Ne pas débuter de corticostéroïdes.	<ul style="list-style-type: none"> › Consultation en endocrinologie. › Débuter bêta-bloqueur (propranolol, atenolol) et/ou méthimazole selon condition clinique (voir annexe 1). Considérer corticostéroïde si très symptomatique.	<ul style="list-style-type: none"> › Consultation en endocrinologie, imageries. › Instaurer une hormonothérapie substitutive s'il y a lieu (NB. Débuter la cortisone avant la lévothyroxine). Débuter corticostéroïdes à 1-2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent.
Toxicité grave (grade 3 ou grade 4)	Considérer interrompre ou cesser définitivement le pembrolizumab. Consultation en endocrinologie. Considérer débuter corticostéroïdes 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent.	Interrompre ou cesser définitivement le pembrolizumab. Consultation en endocrinologie. Débuter corticostéroïdes 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent.	Interrompre ou cesser définitivement le pembrolizumab. Consultation en endocrinologie. Débuter un traitement à base de corticostéroïdes haute dose (1-2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent). Instaurer une hormonothérapie substitutive s'il y a lieu.

3.8. Prise en charge de la toxicité à médiation immunitaire : toxicités musculo-squelettiques^{9,10,26,28,29}

Grade	Arthrite inflammatoire	Arthralgie/Myalgie	Myosite
Toxicité légère (grade 1)	Douleur légère avec signes d'inflammation, érythème ou enflure articulaire.	Douleur et raideur légères.	Faiblesse légère avec ou sans douleur.
	Poursuivre le pembrolizumab		
	› Analgésie (acétaminophène et/ou AINS)	› Analgésie (acétaminophène et/ou AINS)	› Analgésie (acétaminophène ou AINS Si CK > LSN considérer corticostéroïdes et traiter comme un grade 2
Toxicité modérée (grade 2)	Douleur modérée avec signes d'inflammation, érythème ou enflure articulaire, limitant les activités de la vie domestique.	Douleur et raideur modérées interférant avec les activités de la vie domestique.	Faiblesse modérée avec ou sans douleur interférant avec les activités de la vie domestique.
	Arrêt temporaire du pembrolizumab		
	› Titrer analgésie (considérer AINS si pas déjà débuté). › Si contrôle inadéquat : Débuter prednisone 10 à 20mg/jour ou équivalent pour 4-6 semaines. Si pas d'amélioration après 4-6 semaines traiter comme un grade 3-4. › Considérer injection intra-articulaire de corticostéroïdes pour grosses articulations. Consultation en rhumatologie.	› Titrer analgésie (considérer AINS si pas déjà débuté). › Si contrôle inadéquat : Débuter prednisone 10 à 20 mg/jour ou équivalent pour 3-4 semaines. Si aucune amélioration après 4 semaines traiter comme un grade 3-4. Considérer consultation en rhumatologie.	› Débuter un AINS. › Si CK > 3 x LSN : Débuter corticostéroïdes 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. Consultation en rhumatologie ou neurologie.
	Reprendre* le pembrolizumab après contrôle des symptômes (et si CK normales en cas de myosite) et lorsque la dose de prednisone est inférieure ou égale à 10 mg par jour ou équivalent.		
Toxicité grave (grade 3 ou grade 4)	Douleur sévère avec signes d'inflammation, érythème ou enflure articulaire interférant avec les activités de la vie quotidienne. Dommages articulaires irréversibles.	Raideur et douleur sévères interférant avec les activités de la vie quotidienne.	Faiblesse sévère avec ou sans douleur limitant les activités de la vie quotidienne.
	Interrompre temporairement le pembrolizumab. Cesser définitivement en cas de myosite avec atteinte cardiaque.		
	Consultation en rhumatologie. › Débuter corticosté-	Consultation en rhumatologie. › Débuter prednisone à 20	Consultation en rhumatologie ou neurologie. › Débuter corticostéroïdes à

	roïdes 0,5-1mg/kg/jour de prednisone ou équivalent pour 4 semaines ou ad retour grade 1. Si pas d'amélioration après 4 semaines : considérer ARMM.	mg/j ou équivalent. Si aucune amélioration considérer ajout de méthotrexate.	1-2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. Considérer traitement IV ou doses plus élevées si atteinte sévère de la mobilité, atteinte cardiaque, respiratoire ou dysphagie. › Considérer plasmaphérèse ou IGIV. Si pas d'amélioration après 4 à 6 semaines : considérer immunosuppression additionnelle (ex : azathioprine, mofétilmycophénolate).
Reprendre le pembrolizumab selon avis du rhumatologue (ou du neurologue)			

ARMM : agents antirhumatismaux modificateurs de la maladie ; CK : créatine kinase ; LSN : limite supérieure de la normale

IGIV : immunoglobulines intraveineuses

*En présence de myosite de grade 2 objectivée (élévation des transaminases, imagerie par résonance magnétique ou électromyogramme anormaux, biopsie anormale) il est souvent nécessaire de cesser le traitement définitivement.

4. Monitoring

4.1. Effets indésirables²⁶⁻³¹

Des effets indésirables **hématologiques** peuvent survenir, mais aucun ajustement posologique n'est recommandé¹.

Les effets indésirables à **médiation immunitaire** sont caractéristiques de l'immunothérapie. Ceux de grade 3 ou 4 ne sont pas fréquents et la plupart sont réversibles après l'interruption du pembrolizumab et l'initiation d'un traitement à base de corticostéroïdes. Il est important de se rappeler que ces effets indésirables peuvent survenir à tout moment en cours de traitement et peuvent toucher n'importe quel système¹³. Les patients atteints d'une maladie auto-immune sous pembrolizumab devraient être suivis pour des exacerbations de leur maladie¹⁴.

Des cas **d'entérocite à médiation immunitaire** ont été rapportés¹. Le délai médian avant l'apparition d'une colite était de 3,4 mois et la durée médiane de 1,4 mois^{1,8,13}. Il importe d'exclure les autres étiologies possibles (p.ex. : infectieuse)⁸. Le traitement habituel est l'interruption temporaire du pembrolizumab et l'administration de corticostéroïdes. Dans les cas réfractaires, l'infliximab peut être utilisé (dose de 5 mg/kg qui peut être répétée 2 semaines plus tard). Dans certains cas, en présence de contre-indication ou en absence de réponse à l'infliximab le vedolizumab à raison de 300 mg pourrait être tenté^{26,30,31}. Il est important d'identifier précocement les signes et symptômes d'une colite : diarrhée, douleur abdominale, mucus ou sang dans les selles, avec ou sans fièvre. Les diarrhées légères de grade 1 peuvent être traitées avec un agent anti-diarrhéique ainsi qu'une hydratation adéquate⁸. En cas de persistance de diarrhée de grade ≥ 2 , une colonoscopie devrait être envisagée pour déterminer s'il s'agit d'une colite^{8,9,11,13,15,16}.

La **pneumonite** est rapportée avec le pembrolizumab. Le délai médian d'apparition est de 4,3 mois et la durée médiane est de 2,6 mois¹. Les patients présentant de l'essoufflement, des douleurs thoraciques et/ou de la toux devront être surveillés étroitement et une évaluation radiologique devra être effectuée si une pneumonite est suspectée^{1,8,9,15,16}.

La **toxicité cutanée** est fréquente et apparaît en médiane 23 semaines après le début du traitement⁸. Les présentations sont variées : rash, prurit, vitiligo, dermatite, érythème, urticaire et apparaissent plus souvent chez les patients traités pour un mélanome comparativement aux autres types de cancer. Les toxicités cutanées sévères sont très rares^{8,9}. La dermatite inflammatoire apparaît généralement très tôt en début de traitement, souvent après 1 ou 2 cycles²⁶. Des cas de **nécrolyse épidermique toxique (NET)** et de **syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)** ont également été rapportés. Certaines de ces manifestations ont été fatales. Si de telles réactions apparaissent, le pembrolizumab devrait être cessé définitivement²².

Les réactions d'**hypophysite** sont rares avec le pembrolizumab, et on rapporte principalement des cas d'hypophysite antérieure¹. On peut rencontrer des variations de TSH, T3 et T4, ACTH, FSH, LH, cortisol et hyponatrémie. Les symptômes sont habituellement non spécifiques : fatigue légère, arthralgie, changement de comportement et perte de libido dus à des changements hormonaux. Les symptômes sévères peuvent inclure des céphalées et des changements de vision liés à l'œdème de la glande hypophysaire, et des étourdissements et des nausées liés à une crise adrénérique^{8,9,11,17}.

L'**hypothyroïdie** est l'une des réactions à médiation auto-immune les plus rapportées avec le pembrolizumab¹. Les réactions légères à modérées sont les plus fréquentes. On rapporte les symptômes habituels de l'hypothyroïdie : céphalée, fatigue, gain ou perte de poids, changement dans l'humeur, perte des cheveux, constipation, etc. Un supplément de lévothyroxine doit être entrepris. On peut généralement poursuivre le traitement au pembrolizumab et les corticostéroïdes ne sont habituellement pas requis^{8,9,10}. L'**hyperthyroïdie** est plus rarement rapportée que l'hypothyroïdie¹. Elle peut être souvent transitoire (thyroïdite) et se présenter avant l'hypothyroïdie. Le délai d'apparition est d'environ 10 semaines. Une consultation en endocrinologie est recommandée. Un traitement à base de méthimazole peut être entrepris, avec l'ajout de bêta-bloqueur et/ou de corticostéroïdes si indiqué^{8,9} ([Voir annexe 1](#)).

La **néphrite** auto-immune est rarement rapportée avec le pembrolizumab¹. Le délai médian d'apparition serait d'environ 90 jours²⁶. Elle se présente habituellement sous forme d'insuffisance rénale aigue et peut évoluer vers l'oligurie, l'anurie et les déséquilibres électrolytiques^{8,9,11,16}.

L'**hépatite auto-immune** est souvent asymptomatique, de grade léger à modéré et est détectée par les dosages sanguins des AST/ALT et GGT (la bilirubine est rarement élevée⁸). Il est recommandé d'exclure d'autres causes de toxicité hépatique (hépatite B ou C, alcool, médicaments). Le temps médian d'apparition était de 26 jours chez les patients atteints de mélanome^{1,8,9}.

De rares cas de **pancréatite** ont été rapportés (< 1%), principalement aux doses plus élevées de pembrolizumab (10 mg/kg)¹. La pancréatite devrait être traitée seulement en présence de symptômes cliniques. La lipase comme seul élément de suivi est insuffisante, une imagerie étant nécessaire pour confirmer le diagnostic. Les corticostéroïdes à faible (grade 1-2) ou haute (grade 3-4) dose devraient être utilisés en présence d'un diagnostic de pancréatite^{9,11}.

De rares cas d'**uvéïte** (1%) ont été rapportés¹. Les cas légers à modérés (grades 1-2) peuvent généralement être traités à l'aide de corticostéroïdes ophtalmiques alors que les cas plus sévères d'inflammation peuvent nécessiter des corticostéroïdes oraux¹¹.

De rares cas d'**encéphalite** à médiation immunitaire ont été rapportés (< 1%)¹. Il est recommandé d'interrompre le traitement avec le nivolumab en cas de symptômes neurologiques modérés à graves d'apparition récente et d'éliminer toute autre cause de trouble neurologique (ex. infectieuse). Un corticostéroïde (1-2 mg/kg/jour d'équivalent prednisone) doit être débuté rapidement si les autres causes sont exclues^{1,9}.

Les **arthralgies** ont aussi été rapportées lors du traitement. Un traitement avec des analgésiques ou des AINS peut être débuté⁹. Des corticostéroïdes (prednisone 20 mg/jour) peuvent être ajoutés si le grade est \geq à 2.

Réactions non-immunitaires fréquentes¹ :

- › La fatigue et la diminution de l'appétit font parties des effets indésirables les plus fréquents.
- › Les réactions à la perfusion sont possibles, mais rares (2%) ([voir section 2.3 - Thérapie de support](#)).

Certaines populations, sous-représentées voire non-représentées dans les études cliniques, font l'objet de questionnement en lien avec la sécurité et l'efficacité de l'immunothérapie. Notons par exemple, les patients qui ont des antécédants de **maladies auto-immunes** ou qui prennent des **thérapies immunosuppressives**, les patients **greffés** ou porteurs **d'infections virales chroniques** (hépatite B, C ou VIH), les patientes **enceintes** ou encore les patients **âgés**, atteints de **métastases cérébrales** ou n'ayant pas un **bon statut de performance**. La littérature fait état de certaines références qui peuvent aider le clinicien à prendre des décisions éclairées dans ces circonstances. Nous vous invitons à les consulter²³.

Tableau des effets indésirables à médiation immunitaire^{4,6,10}

Effets indésirables (n = 1567)*	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Délai médian d'apparition (mois)	Durée médiane de l'effet (mois)
Pneumonite	2	0,4	0	4,3	2,6
Hépatite	1,0	0,7	0,1	26 jours	1,2 mois
Néphrite	0,4	0,2	0,1	5,1	1,1
Colite	2,0	1,1	0,1	3,4	1,4
Hypophysite	0,8	0,3	0,1	3,3	2,7
Hypothyroïdie	8,1	0,1	0	3,3	5,4
Hyperthyroïdie	3,3	0,1	0	1,4	1,7

CTCAE version 4.0

*Dans les études, les patients recevaient soit pembrolizumab 2mg/kg ou 10mg/kg.

Tableau des autres effets indésirables⁴

Effets indésirables (n = 357)*	Tous grade (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Prurit	22,1	0	0
Éruption cutanée	10,9	0	0
Fatigue	25,8	0,8	0
Diarrhée	9,5	0,6	0
Nausées	6,7	0,3	0
Vomissement	3,4	0,6	0

*Dans l'étude, les patients recevaient soit pembrolizumab 2mg/kg ou 10mg/kg.

4.2. Interactions cliniquement significatives¹

Le pembrolizumab n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450.

Les patients sous pembrolizumab ne devraient pas prendre des immunosuppresseurs ou des corticostéroïdes de plus de 10 mg en équivalent prednisone (sauf si pour traiter des effets indésirables à médiation immunitaire).

4.3. Suivi de laboratoire^{1,8,16,17}

	Labos pour ajustements des doses
Bilan de BASE	FSC, AST/ALT, bilirubine, créatinine, électrolytes, TSH, glycémie. Certains auteurs recommandent beaucoup plus de tests à la base ¹⁷ .
Avant chaque traitement (maximum 72 heures avant)	FSC, AST/ALT, bilirubine, TSH, créatinine, électrolytes, glycémie.
Si cliniquement indiqué	GGT, T ₃ et T ₄ , cortisol sérique du matin, ACTH, FSH, LH, testostérone, protéines urinaires, CK, lipase, sérologies hépatites A, B et C.

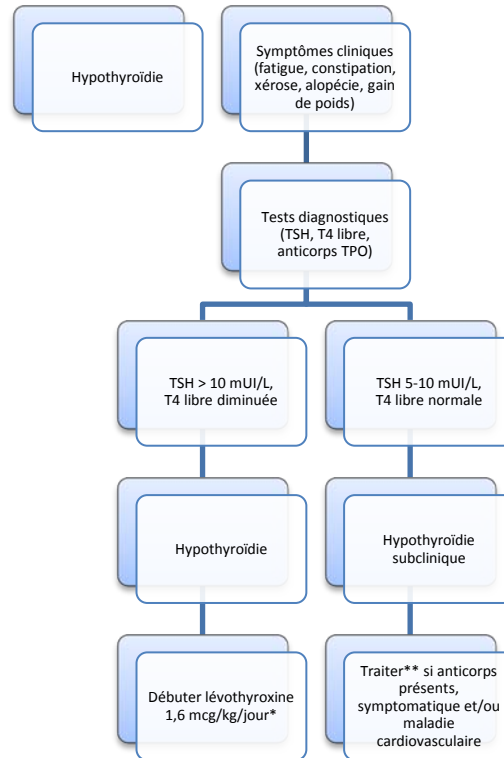
5. Références

1. Merck Canada Inc. Monographie de pembrolizumab (Keytruda). Kirkland, Québec. 22 juin 2016.
2. http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/liste_med_etab_2016_10_03_fr.pdf
3. Comité de l'évolution de la pratique en oncologie. Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie chez l'adulte. Direction québécoise de cancérologie, ministère de la Santé et des Services sociaux. Bibliothèque et archives nationales du Québec 2012. Disponible à l'adresse : [http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/organisation/lutte-contre-le-cancer/documents/guides-cepo-pdf/CEPO-Antiémétiques_MAJ_\(2012-11-08\).pdf](http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/organisation/lutte-contre-le-cancer/documents/guides-cepo-pdf/CEPO-Antiémétiques_MAJ_(2012-11-08).pdf)
4. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C et coll. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 908-918.
5. Protocole de: Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Disponible à: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515000832>. Consulté en ligne le 18 octobre 2016.
6. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et coll. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372 : 2521-2532.
7. Protocole de : Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. Disponible à: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1503093/suppl_file/nejmoa1503093_protocol.pdf Consulté en ligne le 18 octobre 2016.
8. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bahmann O, Grünwald V et coll. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions with anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016 ;45 :7-18.
9. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016 ;44 :51-60.
10. Merck Canada. Un guide pour la surveillance des patients pendant un traitement à Keytruda. 2016.

11. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S et coll. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54 :139-148.
12. Daud A, Nandoskar P. Pembrolizumab for melanoma - safety profile and future trends. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(6):727-729.
13. Moura B, Homicsko K, Berthod G, Cerottini JP, Guggisberg D, Gside O. Nouvelles immunothérapies du mélanome: mécanisme d'action, efficacité et prise en charge des toxicités. *Rev Med Suisse* 2015; 11 :1108-1114.
14. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie F, Carbonnel F. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2016; 13:473-486.
15. Weber JS, Postow M, Lao C and Schadendorf D. Management of adverse events following treatment with anti-programmed Death-1 Agents. *The Oncologist* 2016; 21:1-11.
16. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(5): 560-75.
17. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27(4):559-74.
18. Gonzalez-Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist* 2016; 21:804-16.
19. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O et coll. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33(17):1889-94.
20. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et coll. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and pre-existing autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2016; pii: mdw443.
21. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F et coll. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol* 2016; 2(2):234-40.
22. Avis de Santé Canada du 16 mars 2017. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Risque de réactions cutanées graves: syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. Disponible au : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/62670a-fra.php>
23. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer* 2017; 123(11): 1904-11.
24. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27(4):559-74.
25. Lexi-Comp Online™, Lexi-Drugs Online™, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc. Consulté en ligne le 13 avril 2018.
26. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM et coll. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy : American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;14(4):247-249.
27. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR et coll. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney International* 2016;90:638-647.
28. Naidoo J, Ceppelli LC, Forde PM, Marrone KA, Lipson EJ, Hammers HJ et coll. Inflammatory Arthritis: A Newly Recognized Adverse Event of Immune Checkpoint Blockad. *Oncologist* 2017 ;22(6) :627-630.
29. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peter S, Larkin J et coll. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017 ;28(suppl_4):iv119-iv142.
30. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, Koplajar M, Griph H, Carnerio A et coll. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother* 2017;66 :581-592.
31. Diana P, Mankongppaisarnrung C, Charabaty A: Vedolizumab: A novel approach to the treatment of immune checkpoint inhibitors-induced enterocolitis, World Congress of Gastroenterology ACG2017 Annual Scientific Meeting, Orlando, FL, October 16, 2017.
32. Programme de gestion thérapeutique des médicaments : Pembrolizumab (Keytruda^{MD}). Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale? Rapport d'évaluation, septembre 2018. Disponible au : http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab_Strate%CC%81gie%20posologique.pdf
33. Guide de ressources On Cible, version française. Pembrolizumab : prise en charge : hépatite à médiation immunitaire. Consulté le 15 octobre 2019, disponible à l'adresse: <https://ontargetonco.com/fr>.

6. Annexes : Exemples de traitement des troubles thyroïdiens^{adapté de 18 et 26}

6.1. Hypothyroïdie



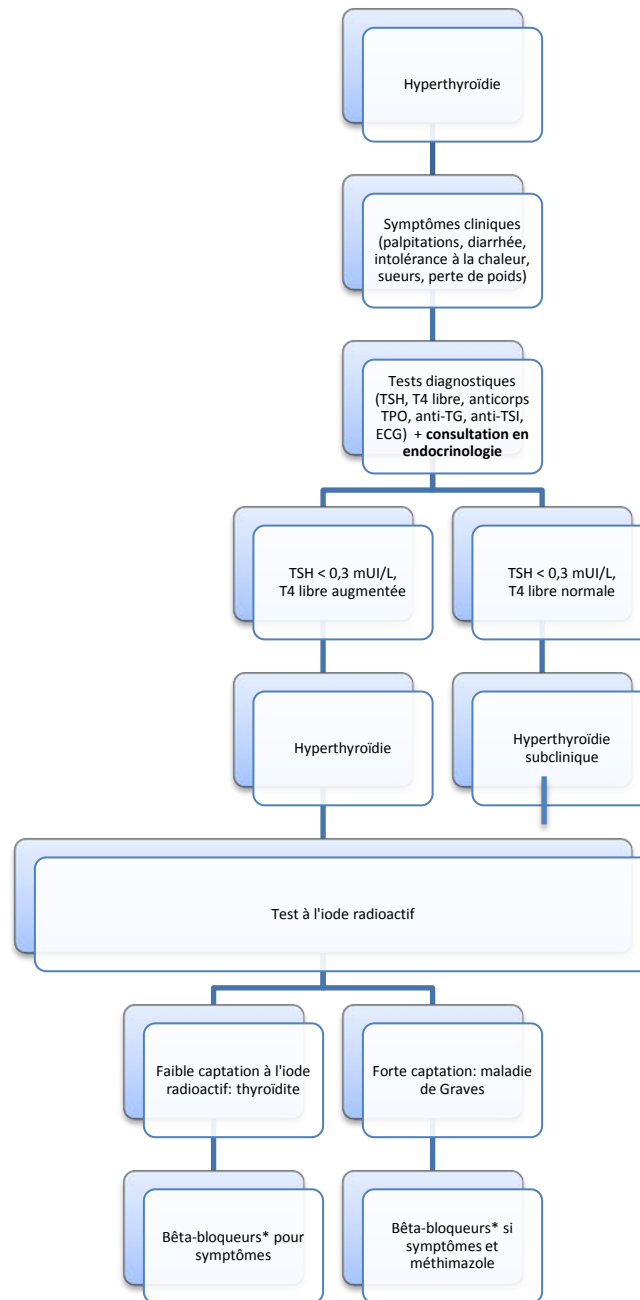
*Dose de départ de lévothyroxine 1,6 mcg/kg par jour.

*Si patients > 50-60 ans ou maladie cardiovasculaire, débiter à 25-50 mcg PO DIE.

**Dose de départ de lévothyroxine 25-75 mcg PO DIE.

Suivi de la TSH 4 à 8 semaines après le traitement ; ajuster la dose par pallier de 25 mcg pour une TSH dans les valeurs de la normale.

6.2. Hyperthyroïdie ^{adapté de 18 et 26}



*Un traitement à base de bêta-bloqueurs comme le propranolol 20 à 80 mg PO TID peut être instauré pour traiter les patients symptomatiques.