

**RECOMMANDATIONS PRATIQUES**

Dénomination Commune Internationale

**Pembrolizumab**

Nom commercial

**KEYTRUDA®**

OMEDIT IDF 2021

Version : 18

Création : 11/2015

Révision : 07/2021

**Classe pharmaco thérapeutique:** agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux-

**Code ATC:** L01XC18

**MAJ 03/2020, EXTRAITS RCP – Source : EMA/[EPAR rév 36 du 14/07/2021](#)**

**MODALITÉS DE PRESCRIPTION**

LISTE I

- Médicament en réserve hospitalière.
- A chaque prescription, remettre au patient **une « carte de signalement patient »** et une **« brochure d'information destinée aux patients »**.

**POSOLOGIE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION**

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 : **il est donc recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée.**

Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle au traitement.

	<b>Posologie/ voie d'administration</b>	<b>Commentaire</b>
<b>Adultes</b>	<b>200 mg toutes les 3 semaines</b> ou <b>400 mg toutes les 6 semaines</b> en perfusion IV de 30 minutes.	Traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (ou pendant une durée allant jusqu'à un an dans le traitement adjuvant du mélanome).  Aucune réduction de dose n'est recommandée. Une suspension ou un arrêt de traitement peuvent être nécessaires en cas d'EI (voir <u>RCP</u> ).  Utiliser un filtre en ligne ou additionnel, stérile, non pyrogène, à faible taux d'adsorption des protéines de 0,2 à 5 µm.  Lorsque Keytruda® est utilisé en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine, Keytruda® doit être administré en premier.
<b>Enfant ≥ 3 ans</b> en monothérapie dans le traitement lymphome de Hodgkin classique	<b>2 mg/kg</b> (jusqu'à un <b>maximum de 200 mg</b> ) <b>toutes les 3 semaines</b> en perfusion IV de 30 minutes	<i>NB : en attente évaluation HAS (pas d'agrément aux collectivités)</i>

**MISES EN GARDES SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

- Des effets indésirables (EI) **d'origine immunologique** peuvent affecter plus d'un système d'organe : **surveillance**. En fonction de la sévérité de ces EI, le pembrolizumab devra être suspendu et des corticostéroïdes administrés.

Précaution d'emploi	Remarque particulière	Conduite à tenir
<b>Avant de débuter le traitement</b>	<b>Bilan biologique</b> : ASAT/ALAT, bilirubine totale, phosphatases alcalines, iono. sanguin, clairance de la créatinine, TSH/T4 libre	
<b>Pneumopathie inflammatoire</b>	Grade (G) 2	<b>Suspension</b> jusqu'à amélioration des EI au grade 0-1*
	G 4, 3 ou 2 récurrent	<b>Arrêt définitif</b>
<b>Colite</b>	G 2 ou 3	<b>Suspension</b> jusqu'à amélioration des EI au grade 0-1*
	G 4 ou grade 3 récurrent	<b>Arrêt définitif</b>
<b>Néphrite</b>	G 2 avec créatinine > 1,5 à 3 fois la limite normale supérieure (LNS)	<b>Suspension</b> jusqu'à amélioration des EI au grade 0-1*
	G ≥ 3 avec créatinine > 3 LNS	<b>Arrêt définitif</b>
<b>Hépatite</b>	G 2 avec ASAT ou ALAT > 3 à 5 fois la LNS ou bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LNS.	<b>Suspension</b> jusqu'à amélioration des EI au grade 0-1*
	G ≥ 3 avec ASAT ou ALAT > 5 fois la LNS ou bilirubine totale > 3 fois la LNS.	<b>Arrêt définitif</b>
	Si métastases hépatiques avec augmentation initiale de G 2 des ASAT ou des ALAT, hépatite avec augmentation des ASAT ou des ALAT ≥ 50% pendant ≥ 1 semaine	<b>Arrêt définitif</b>
	Cas du CCR en association à l'axitinib : <i>fréquences supérieures à celles attendues pour les augmentations des ALAT et ASAT de grades 3 et 4.</i>	<b>Surveillance des enzymes hépatiques</b> avant l'initiation du traitement et régulièrement durant le traitement. Un suivi des enzymes hépatiques plus fréquent que lorsque les médicaments sont utilisés en monothérapie peut être envisagée.
	Si ALAT ou ASAT ≥ 3 fois LSN mais < 10 fois LSN sans bilirubine totale concomitante ≥ 2 fois LSN	<b>Suspendre</b> pembrolizumab + axitinib jusqu'à amélioration des EI jusqu'aux grades 0-1. Une corticothérapie peut être envisagée. La réintroduction d'un seul médicament ou la

**RECOMMANDATIONS PRATIQUES**

Dénomination Commune Internationale

**Pembrolizumab**

Nom commercial

**KEYTRUDA®**

OMEDIT IDF 2021

Version : 18

Création : 11/2015

Révision : 07/2021

	Si ALAT ou ASAT $\geq 10$ fois LSN ou $>3$ fois LSN avec une bilirubine totale concomitante $\geq 2$ fois LSN.	réintroduction séquentielle des deux médicaments après amélioration peut être envisagée. En cas de réintroduction de l'axitinib, une réduction de la dose peut être envisagée comme mentionné dans le RCP de l'axitinib.  <b>Arrêt définitif</b> de pembrolizumab + axitinib $\pm$ corticothérapie.
<b>Endocrinopathies</b>	Insuffisance surrénalienne et hypophysite de grade 2	<b>Suspension</b> du traitement jusqu'au contrôle par traitement hormonal substitutif.
	Insuffisance surrénalienne ou hypophysite symptomatique de grade 3 ou 4  Diabète de type I associé à une hyperglycémie de grade $\geq 3$ (glucose $>250$ mg/dl ou $>13,9$ mmol/l) ou associé à une acidocétose  Hyperthyroïdie de grade $\geq 3$	<b>Suspension</b> jusqu'à amélioration des EI aux grades 0-1*  Pour les patients ayant des endocrinopathies de G3 ou 4 qui se sont améliorées jusqu'au G $\leq 2$ et qui sont contrôlées par traitement hormonal substitutif, si indiqué : $\Rightarrow$ <b>La poursuite</b> du pembrolizumab peut être envisagée si nécessaire après diminution progressive de la corticothérapie $\Rightarrow$ Sinon, <b>arrêt définitif</b> du traitement.
	Hypothyroïdie	L'hypothyroïdie peut être prise en charge par traitement hormonal substitutif sans interruption du traitement.
<b>Réactions cutanées</b>	Prudence ++ chez patients ayant présenté un EI cutané sévère ou engageant le pronostic vital lors d'un précédent traitement par des anticancéreux stimulant le système immunitaire	
	- Grade 3 - Suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou d'une nécrolyse épidermique toxique (NET)	<b>Suspension</b> jusqu'à amélioration des EI au grade 0-1*
	- Grade 4 - SSJ ou NET confirmés	Arrêt définitif

<p><b>Autres effets indésirables d'origine immunologique</b></p>	<p>- Selon la sévérité et le type de réaction (G 2 ou 3)</p> <p>- Myocardite G 3 ou 4</p> <p>- Encéphalite de G 3 ou 4</p> <p>- Syndrome de Guillain-Barré de G 3 ou 4</p> <p>- G 4 ou G 3 récurrent</p>	<p><b>Suspension</b> jusqu'à amélioration des EI au grade 0-1*</p> <p><b>Arrêt définitif</b></p> <p><b>Arrêt définitif</b></p>	
<p><b>Réactions liées à la perfusion</b></p>	<p>- Grade 1 ou 2</p>	<p>Les patients peuvent continuer à recevoir le pembrolizumab sous <b>surveillance étroite</b>.  <b>Prémédication</b> par antipyrétique et antihistaminique à envisager.</p>	
<p><b>Toxicité hématologique chez les patients atteints de LHc</b></p>	<p>- Grade 4</p>	<p><b>Suspension</b> jusqu'à amélioration des EI au grade 0-1*</p>	
<p><b>Complication d'une greffe de cellules souches (GCSH) allogénique</b></p>	<p>GCSH après traitement par pembrolizumab dans le LHc</p>	<p>Des cas de réaction du greffon (GVH) contre l'hôte et de maladie veino-occlusive hépatique ont été observés chez les patients ayant reçu une GCSH allogénique après une exposition antérieure au pembrolizumab.</p>	<p>Evaluation au cas par cas des bénéfices potentiels d'une GCSH et d'une possible augmentation du risque de complications liées à la greffe.</p>
<p><b>Rejet de greffe d'organe solide</b></p>	<p>GCSH avant traitement par pembrolizumab</p>	<p>Des cas de GVH aiguës (y compris mortelles) ont été rapportés après traitement par pembrolizumab.</p>	<p>Evaluation au cas par cas du bénéfice du traitement par pembrolizumab par rapport au risque d'une possible GVH.</p>
<p><b>Efficacité retardée du pembrolizumab</b></p>	<p>Le pembrolizumab peut augmenter le risque de rejet de greffe d'organe solide (un cas rapporté).</p>	<p>Evaluation rapport bénéfice du traitement/risque de rejet.</p>	
<p><b>Utilisation du pembrolizumab en association à une</b></p>	<p><b>Dans l'indication carcinome urothélial</b> chez les patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine, un nombre élevé de décès dans les 2 premiers mois a été observé avec le pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie.  <b>Facteurs de risque</b> : progression rapide de la maladie lors d'un traitement antérieur à base de sels de platine et présence de métastases hépatiques.</p>	<p>Prendre en considération l'<b>efficacité retardée</b> du pembrolizumab</p>	
<p><b>Utilisation du pembrolizumab en association à une</b></p>	<p>Chez les ≥ 75 ans, utilisation avec prudence et évaluation au cas par cas du rapport bénéfique/risque.</p>	<p>Données limitées chez ≥ 75 ans</p>	

**RECOMMANDATIONS PRATIQUES**

Dénomination Commune Internationale

**Pembrolizumab**

Nom commercial

**KEYTRUDA®**

OMEDIT IDF 2021

Version : 18

Création : 11/2015  
 Révision : 07/2021

<b>chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne du CBNPC</b>		
<b>Utilisation du pembrolizumab dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome</b>		Données limitées chez $\geq 75$ ans.  Une tendance à l'augmentation de la fréquence des effets indésirables sévères et graves a été observée chez les $\geq 75$ ans.
<b>Utilisation du pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne du cancer épidermoïde de la tête et du cou</b>	Evaluation rapport bénéfice/risque des choix de traitement disponibles (monothérapie ou association) avant d'instaurer le traitement chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1.	Données limitées chez $\geq 75$ ans.  Fréquence des EI plus élevée lorsque le pembrolizumab est utilisé en association à une chimiothérapie.
<b>Utilisation du pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne du cancer colorectal MSI-H ou dMMR</b>		Risque d'EI observé plus élevé pour pembrolizumab en comparaison à la chimiothérapie pendant les 4 premiers mois de traitement, suivi d'un bénéfice de survie à long terme pour pembrolizumab (Etude Keynote-177).  Données limitées chez $\geq 75$ ans.

**\*Arrêt définitif de KEYTRUDA si :**

- Toxicité de grade 4 à l'exception :
  - o des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif ou
  - o d'une toxicité hématologique, uniquement chez les patients atteints d'un LHC, chez lesquels Keytruda doit être suspendu jusqu'à amélioration des effets indésirables au grade 0-1.
- la dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite dans les 12 semaines à une dose  $\leq 10$  mg de prednisone ou équivalent par jour ;
- une toxicité liée au traitement ne s'améliore pas jusqu'au grade 0-1 dans les 12 semaines après la dernière administration de KEYTRUDA ;
- un épisode de toxicité de grade  $\geq 3$  se produit une deuxième fois.

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

❖ Source EPAR

Anticorps monoclonal humain → aucune étude pharmacocinétique d'interaction n'a été réalisée. Aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue.

⇒ **Corticostéroïdes et immunosuppresseurs systémiques :**

**RECOMMANDATIONS PRATIQUES**

Dénomination Commune Internationale

**Pembrolizumab**

Nom commercial

**KEYTRUDA®**

OMEDIT IDF 2021

Version : 18

Création : 11/2015  
 Révision : 07/2021

- **A éviter avant le début du traitement** (possible interférence avec activité pharmacodynamique et efficacité du pembrolizumab).
- **Utilisation possible** après l'instauration du traitement pour traiter des effets indésirables d'origine immunologique.
- **Utilisation possible** des corticostéroïdes en prémédication quand le pembrolizumab est utilisé en association à une chimiothérapie, en prophylaxie antiémétique et/ou pour atténuer les effets indésirables liés à la chimiothérapie.

❖ Source ANSM/thésaurus des interactions médicamenteuses (10/2020)

**ANTICORPS MONOCLONAUX (HORS ANTI-TNF ALPHA)**

(alemtuzumab, atezolizumab, bélimumab, blinatumomab, brentuximab, canakinumab, cétuximab, daratumumab, dénosumab, durvalumab, guselkumab, ibritumomab, inotuzumab, ipilimumab, ixézikumab, natalizumab, nivolumab, obinutuzumab, ocrélizumab, ofatumumab, panitumumab, pembrolizumab, ramucirumab, rituximab, sécukinumab, siltuximab, tocilizumab, ustékinumab, védolizumab)

**+ VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS**

Risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle.	<p><b>ASDEC - APEC</b></p> <p>Association déconseillée avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atézolizumab, bélimumab, blinatumomab, canakinumab, durvalumab, guselkumab, inotuzumab, ixézikumab, obinutuzumab, ocrélizumab, ofatumumab, rituximab, tocilizumab, ustékinumab</li> </ul> <p>A prendre en compte avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab, cetuximab, daratumumab, dénosumab, ibritumomab, ipilimumab, natalizumab, nivolumab, panitumumab, pembrolizumab, ramucirumab, sécukinumab, siltuximab, védolizumab</li> </ul>
---	---

**GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Aucune donnée disponible sur le CRAT le 27/05/2021.

	<b>Conduite à tenir</b>	<b>Niveau de preuve</b>
Grossesse	<b>Ne pas utiliser</b> pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme le nécessite	<p><b>Chez l'animal :</b> des modèles murins de grossesse, le blocage de la voie de signalisation PD-L1 a montré une modification de la tolérance au fœtus et a conduit à une augmentation des pertes fœtales</p> <p><b>Chez l'homme :</b> L'IgG4 humaine est connue pour traverser la barrière placentaire et pembrolizumab est une IgG4; par conséquent, il existe un risque potentiel de transmission de pembrolizumab de la mère vers le fœtus.</p>
Allaitement	<b>Ne pas allaiter</b> ou <b>interrompre le traitement</b> : décision à prendre en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement par pembrolizumab pour la femme.	<p><b>Pas de données :</b> Etant donné que les anticorps peuvent être excrétés dans le lait humain, un risque pour les nouveau-nés / nourrissons ne peut être exclu.</p>
Fertilité	Absence de données	Chez l'animal : pas d'effets notables sur les organes reproducteurs mâles et femelles chez le singe

**Une contraception efficace** est recommandée **pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après** la dernière administration.