



COMMENT UTILISER KEYTRUDA®

Un guide pour la **surveillance**
et la **prise en charge des effets**
indésirables pendant le
traitement avec KEYTRUDA®

^{Pr} **KEYTRUDA®**
(pembrolizumab)

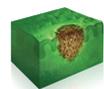
Des effets indésirables à médiation immunitaire cliniquement importants peuvent survenir pendant le traitement avec ^{Pr}KEYTRUDA® (pembrolizumab). Ce guide fournit des renseignements importants au sujet de la surveillance des patients afin de détecter la présence d'effets indésirables. Il contient également des recommandations pour la prise en charge des effets indésirables à médiation immunitaire potentielle.

INDICATIONS

KEYTRUDA® est indiqué :



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



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



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



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

ALK = kinase de lymphome anaplasique; *EGFR* = récepteur du facteur de croissance épidermique;
PCT = pourcentage de cellules tumorales; PD-L1 = ligand 1 de la mort cellulaire programmée

POSOLOGIE

Schémas posologiques

Dose	Indication	Administration par voie intraveineuse
200 mg ou 400 mg	 Patients atteints d'un CNNPC métastatique n'ayant jamais été traités (PCT ≥ 1 %)	Sur 30 minutes toutes les 3 semaines (200 mg) ou toutes les 6 semaines (400 mg), jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg en l'absence d'une progression de la maladie [†]
	 Patients atteints d'un CNNPC métastatique ayant déjà été traités (PCT ≥ 1 %)	Sur 30 minutes toutes les 3 semaines (200 mg) ou toutes les 6 semaines (400 mg), jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable [†]
	 Patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique	

[†] Voir la monographie du produit pour obtenir toutes les recommandations concernant la posologie, l'ajustement de la posologie et l'administration du médicament.

- Si les réactions liées à la perfusion sont légères ou modérées, on peut poursuivre le traitement avec KEYTRUDA® en surveillant étroitement le patient; une prémédication avec un antipyrétique et un antihistaminique peut être envisagée.
- En cas de réactions liées à la perfusion, sévères ou menaçant le pronostic vital (grade ≥ 3), il faut arrêter la perfusion et cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA®.
- Des réponses atypiques (c.-à-d., une augmentation passagère initiale de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions dans les premiers mois, puis une régression de la tumeur) ont été observées. Les patients cliniquement stables qui présentent des signes initiaux de progression de la maladie peuvent poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

SURVEILLANCE DES EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables à médiation immunitaire

Dans le cas d'effets indésirables à médiation immunitaire soupçonnés, il faut procéder à une évaluation adéquate du patient afin de confirmer l'étiologie ou d'écarter d'autres causes. Selon la gravité de l'effet indésirable, il convient de suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et d'envisager l'administration de corticostéroïdes. Veuillez vous reporter aux pages 8 à 11 pour obtenir les recommandations pour la prise en charge des effets indésirables en fonction du grade¹.

Effet indésirable	Surveillance des patients	Demander aux patients de signaler immédiatement ces symptômes
Pneumonite à médiation immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les signes et symptômes de la pneumonite Si on soupçonne une pneumonite, une imagerie radiographique doit être réalisée à des fins d'évaluation 	<ul style="list-style-type: none"> Essoufflement Douleur thoracique Toux
Colite à médiation immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les signes et symptômes de la colite 	<ul style="list-style-type: none"> Diarrhée Selles plus fréquentes que d'habitude Selles noires, goudroneuses et gluantes Selles avec du sang ou du mucus Maux de ventre intenses ou sensibilité dans la région de l'estomac Nausées Vomissements
Hépatite à médiation immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les patients afin de déceler tout changement de leur fonction hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> Nausées ou vomissements Diminution de l'appétit Douleur au côté droit du ventre Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux Urine foncée Tendance plus élevée que la normale aux saignements et aux ecchymoses
Néphrite et insuffisance rénale à médiation immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller toute variation de la fonction rénale chez les patients 	<ul style="list-style-type: none"> Changement de la quantité ou de la couleur des urines
Endocrinopathies à médiation immunitaire, y compris l'insuffisance surrénalienne (primaire ou secondaire), hypophysite, hyperthyroïdie, hypothyroïdie et thyroïdite	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les signes et symptômes de l'insuffisance surrénalienne Surveiller les signes et symptômes de l'hypophysite (y compris l'hypopituitarisme) Des troubles thyroïdiens peuvent survenir en tout temps au cours du traitement. Surveiller les patients pour déceler des variations de la fonction thyroïdienne (au début du traitement, périodiquement pendant le traitement et comme indiqué selon l'évaluation clinique) et tout signe et symptôme cliniques de troubles de la thyroïde On peut traiter les symptômes de l'hyperthyroïdie L'hypothyroïdie peut être prise en charge au moyen d'un traitement substitutif, sans qu'il ne soit nécessaire de suspendre le traitement et sans recourir aux corticostéroïdes 	<ul style="list-style-type: none"> Battements cardiaques rapides Perte de poids Augmentation de la transpiration Gain de poids Perte de cheveux Sensation d'avoir froid Constipation Voix qui devient plus grave Douleurs musculaires Étourdissements ou évanouissement Maux de tête qui ne disparaissent pas ou maux de tête inhabituels Augmentation de l'appétit ou de la soif Mictions plus fréquentes que d'habitude
Diabète de type 1	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les patients afin de déceler une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes du diabète 	<ul style="list-style-type: none"> Sensation de faim ou de soif Besoin d'uriner plus souvent Perte de poids

Effet indésirable	Surveillance des patients	Demander aux patients de signaler immédiatement ces symptômes
Réactions cutanées sévères	<ul style="list-style-type: none"> Il faut surveiller chez les patients la survenue de réactions cutanées sévères et écarter les autres causes possibles Des cas de syndrome de Stevens-Johnson à médiation immunitaire, y compris des cas ayant causé la mort, ont été signalés 	<ul style="list-style-type: none"> Anomalies cutanées, par exemple : <ul style="list-style-type: none"> Éruptions cutanées Démangeaisons Éruptions vésiculeuses Desquamation Lésions douloureuses Ulcères dans la bouche, sur les muqueuses du nez, dans la gorge ou dans la région génitale
Autres effets indésirables à médiation immunitaire importants	<ul style="list-style-type: none"> Il faut surveiller chez les patients les signes et symptômes de ce qui suit : uvéite, arthrite, myosite, encéphalite, sarcoidose, syndrome myasthénique/myasthénie grave (y compris une aggravation), vascularite, syndrome de Guillain-Barré, anémie hémolytique, pancréatite, myélite et hypoparathyroïdie. Un risque accru de rejet a été rapporté chez les patients ayant reçu une greffe d'organe plein et des cas de myocardite et de cholangite sclérosante ont été signalés dans le cadre d'autres études cliniques ou après commercialisation. 	<ul style="list-style-type: none"> Troubles de la vue Problèmes musculaires (p. ex., douleur ou faiblesse musculaire) Douleurs musculaires ou articulaires sévères ou persistantes Faiblesse et fatigue rapide des muscles, ou faiblesse ou picotements dans les bras et les jambes Crampes ou spasmes musculaires Confusion, fièvre, troubles de mémoire ou convulsions Enflure des ganglions lymphatiques, éruptions ou bosses sensibles sur la peau, toux ou douleur aux yeux Diminution du nombre de globules rouges (anémie) Douleur abdominale Nausées Vomissements Essoufflement Battements de cœur irréguliers Sentiment de fatigue Douleur thoracique Douleurs, engourdissements, picotements ou faiblesse dans les bras ou les jambes Problèmes urinaires ou intestinaux, dont une envie plus fréquente d'uriner, une incontinence urinaire, de la difficulté à uriner et de la constipation Lésions cutanées rouges Engourdissement et faiblesse Douleur dans la partie supérieure droite de l'estomac Enflure du foie ou de la rate Fatigue Démangeaisons Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
Réactions liées à la perfusion	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les signes et symptômes de réactions liées à la perfusion 	<ul style="list-style-type: none"> Essoufflement Démangeaisons ou éruptions cutanées Étourdissements Fièvre Respiration sifflante Bouffées vasomotrices Impression d'être sur le point de s'évanouir

Discutez avec vos patients des effets indésirables à médiation immunitaire ou autres qui peuvent survenir pendant le traitement avec KEYTRUDA®.

Pr **KEYTRUDA**[®]
(pembrolizumab)

QUELQUES EFFETS INDÉSIRABLES À MÉDIATION IMMUNITAIRE

Les renseignements présentés dans les tableaux suivants sont fondés sur l'Ensemble des données d'innocuité de référence (études KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 et KEYNOTE-010) décrit dans la monographie du produit. Le schéma thérapeutique des études cliniques diffère de la posologie recommandée dans la monographie de KEYTRUDA®. Le schéma thérapeutique de KEYTRUDA® recommandé est de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines (voir la page 3 du présent guide).

Certains effets indésirables à médiation immunitaire chez des patients atteints d'un CPNPC métastatique ou d'un mélanome non résecable ou métastatique¹

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

- Dans des études individuelles portant sur des patients atteints d'un CPNPC traités avec KEYTRUDA® en monothérapie (n total = 2 602), la fréquence des cas de pneumonite (tous les grades) variait de 3,8 % à 8,3 %¹.
- Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'épidermolyse bulleuse toxique, y compris des cas ayant causé la mort, ont été signalés chez des patients traités avec KEYTRUDA®¹.
- KEYTRUDA® peut causer d'autres effets indésirables à médiation immunitaire d'importance clinique, y compris des cas sévères et des cas mortels¹.
- D'autres effets indésirables à médiation immunitaire d'importance clinique ont également été signalés chez moins de 1 % (sauf indication contraire) des patients traités avec KEYTRUDA® et inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence : uvéite, arthrite (1,5 %), myosite, encéphalite, sarcoïdose, syndrome myasthénique/myasthénie grave (y compris une aggravation), vascularite, syndrome de Guillain-Barré, anémie hémolytique, pancréatite, myélite et hypoparathyroïdie. Des cas de myocardite et de cholangite sclérosante ont été signalés dans le cadre d'autres études cliniques menées avec KEYTRUDA® ou après sa commercialisation. Le rejet du greffon à la suite d'une greffe d'organe plein a été signalé chez des patients traités avec KEYTRUDA® après la commercialisation du produit¹.

Délai médian avant l'apparition et durée de certains effets indésirables à médiation immunitaire chez des patients atteints d'un CPNPC métastatique ou d'un mélanome non résecable ou métastatique¹

Effet indésirable	KEYTRUDA® 2 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines (n = 2 799)	
	Délai avant l'apparition mois (intervalle)	Durée mois (intervalle)
Pneumonite	3,3 (de 2 jours à 19,3 mois)	1,5 (de 1 jour à 17,2+ mois)
Colite	3,5 (de 10 jours à 16,2 mois)	1,3 (de 1 jour à 8,7+ mois)
Hépatite	1,3 (de 8 jours à 21,4 mois)	1,8 (de 8 jours à 20,9+ mois)
Néphrite	5,1 (de 12 jours à 12,8 mois)	3,3 (de 12 jours à 8,9+ mois)
Insuffisance surrénalienne	5,3 (de 26 jours à 16,6 mois)	Non atteinte (de 4 jours à 1,9+ an)
Hypophysite	3,7 (de 1 jour à 11,9 mois)	4,7 (de 8+ jours à 12,7+ mois)
Hypothyroïdie	3,5 (de 1 jour à 18,9 mois)	Non atteinte (de 2 jours à 27,7+ mois)
Hyperthyroïdie	1,4 (de 1 jour à 21,9 mois)	2,1 (de 3 jours à 15,0+ mois)

- Le traitement au moyen de KEYTRUDA® peut accroître le risque de rejet chez les patients ayant reçu une greffe d'organe plein¹.
- Des cas de myocardite ont été signalés dans le cadre d'autres études cliniques menées avec KEYTRUDA® ou après sa commercialisation : myocardite et cholangite sclérosante¹.
- Des réactions liées à la perfusion, sévères (grade ≥3) ou menaçant le pronostic vital, y compris l'hypersensibilité et l'anaphylaxie, ont été signalées chez 6 (0,2 %) des 2 799 patients traités avec KEYTRUDA® et inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence¹.

KEYTRUDA® : PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES À MÉDIATION IMMUNITAIRE¹

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

Dans le cas d'effets indésirables à médiation immunitaire soupçonnés, il faut procéder à une évaluation adéquate du patient afin de confirmer l'étiologie ou d'écarter d'autres causes. Selon la gravité de l'effet indésirable, il convient de suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et d'envisager l'administration de corticostéroïdes. Dès que l'effet indésirable s'améliore et passe au grade 1 ou inférieur, on doit commencer à réduire la dose de corticostéroïdes et continuer à réduire progressivement la dose sur une période d'au moins un mois. Selon des données restreintes provenant d'études cliniques menées auprès de patients dont les effets indésirables à médiation immunitaire ne pouvaient pas être maîtrisés au moyen de corticostéroïdes, l'administration d'autres immunosuppresseurs à action générale peut être envisagée.

Consultez les définitions des lignes directrices des CTCAE (version 4.0²) pour évaluer la gravité d'un effet indésirable.

Effet indésirable [†]	Prise en charge	Suivi
Pneumonite	Modérée (grade 2)	<p>Reprendre le traitement avec KEYTRUDA® si :</p> <ul style="list-style-type: none"> Les effets indésirables demeurent au grade 1 ou moins, après une réduction progressive de la dose de corticostéroïde pendant au moins 1 mois. <p>Cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® si :</p> <ul style="list-style-type: none"> Un effet indésirable potentiellement fatal (grade 4) (excluant une endocrinopathie contrôlée par hormonothérapie substitutive) survient. Un effet toxique lié au traitement ne passe pas à un grade 0 ou 1 dans les 12 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose de KEYTRUDA®. La dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite à 10 mg ou moins de prednisone[‡] par jour en 12 semaines. En cas d'endocrinopathie de grade 3 ou de grade 4, qui était préalablement passé au grade 2 ou à un grade inférieur, et qui est contrôlée par hormonothérapie substitutive (si indiqué), la poursuite du traitement avec KEYTRUDA® peut être envisagée après la réduction de la dose de corticostéroïdes, au besoin. Autrement, le traitement doit être interrompu.
	Sévère ou potentiellement fatale (grade 3 ou 4) ou modérée et récurrente (grade 2)	
Colite	Modérée ou sévère (grade 2 ou 3)	<p>Reprendre le traitement avec KEYTRUDA® si :</p> <ul style="list-style-type: none"> Un effet indésirable potentiellement fatal (grade 4) (excluant une endocrinopathie contrôlée par hormonothérapie substitutive) survient. Un effet toxique lié au traitement ne passe pas à un grade 0 ou 1 dans les 12 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose de KEYTRUDA®. La dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite à 10 mg ou moins de prednisone[‡] par jour en 12 semaines. En cas d'endocrinopathie de grade 3 ou de grade 4, qui était préalablement passé au grade 2 ou à un grade inférieur, et qui est contrôlée par hormonothérapie substitutive (si indiqué), la poursuite du traitement avec KEYTRUDA® peut être envisagée après la réduction de la dose de corticostéroïdes, au besoin. Autrement, le traitement doit être interrompu.
	Potentiellement fatale (grade 4) ou sévère et récurrente (grade 3)	
Hépatite	Modérée (grade 2) avec un taux d'AST/ALT > 3 à 5 fois la LSN ou taux de bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN	<p>Reprendre le traitement avec KEYTRUDA® si :</p> <ul style="list-style-type: none"> Un effet indésirable potentiellement fatal (grade 4) (excluant une endocrinopathie contrôlée par hormonothérapie substitutive) survient. Un effet toxique lié au traitement ne passe pas à un grade 0 ou 1 dans les 12 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose de KEYTRUDA®. La dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite à 10 mg ou moins de prednisone[‡] par jour en 12 semaines. En cas d'endocrinopathie de grade 3 ou de grade 4, qui était préalablement passé au grade 2 ou à un grade inférieur, et qui est contrôlée par hormonothérapie substitutive (si indiqué), la poursuite du traitement avec KEYTRUDA® peut être envisagée après la réduction de la dose de corticostéroïdes, au besoin. Autrement, le traitement doit être interrompu.
	Grade ≥ 3 : Taux d'AST/ALT > 5 fois la LSN ou taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN ou chez les patients avec des métastases hépatiques et une élévation modérée (grade 2) du taux d'AST ou d'ALT au début du traitement, s'ils présentent une augmentation ≥ 50 % du taux d'AST ou d'ALT par rapport aux valeurs initiales pendant au moins 1 semaine	
Néphrite et dysfonction rénale	Modérée (grade 2) avec taux de créatinine > 1,5 à ≤ 3 fois la LSN	<p>Reprendre le traitement avec KEYTRUDA® si :</p> <ul style="list-style-type: none"> Un effet indésirable potentiellement fatal (grade 4) (excluant une endocrinopathie contrôlée par hormonothérapie substitutive) survient. Un effet toxique lié au traitement ne passe pas à un grade 0 ou 1 dans les 12 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose de KEYTRUDA®. La dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite à 10 mg ou moins de prednisone[‡] par jour en 12 semaines. En cas d'endocrinopathie de grade 3 ou de grade 4, qui était préalablement passé au grade 2 ou à un grade inférieur, et qui est contrôlée par hormonothérapie substitutive (si indiqué), la poursuite du traitement avec KEYTRUDA® peut être envisagée après la réduction de la dose de corticostéroïdes, au besoin. Autrement, le traitement doit être interrompu.
	Sévère ou potentiellement fatale (grade 3 ou 4; grade ≥ 3 avec taux de créatinine > 3 fois la LSN)	

ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LSN = limite supérieure de la normale

[†] Les grades sont définis en fonction de l'échelle CTCAE, version 4.0.
[‡] Prednisone ou l'équivalent.

KEYTRUDA® : PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES À MÉDIATION IMMUNITAIRE[†] (SUITE)

Effet indésirable [†]	Prise en charge	Suivi
Insuffisance surrénalienne ou hypophysite	Modérée (grade 2)	Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et administrer des corticostéroïdes et une hormonothérapie substitutive selon l'évaluation clinique.
	Sévère ou potentiellement fatale (grade 3 ou 4)	Suspendre ou cesser le traitement avec KEYTRUDA® et administrer des corticostéroïdes et une hormonothérapie substitutive selon l'évaluation clinique.
Hypothyroïdie	Administer une hormonothérapie substitutive sans interrompre le traitement et sans administrer de corticostéroïdes.	<p>Reprendre le traitement avec KEYTRUDA® si :</p> <ul style="list-style-type: none"> Les effets indésirables demeurent au grade 1 ou moins, après une réduction progressive de la dose de corticostéroïde pendant au moins 1 mois. <p>Cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® si :</p> <ul style="list-style-type: none"> Un effet indésirable potentiellement fatal (grade 4) (excluant une endocrinopathie contrôlée par hormonothérapie substitutive) survient. Un effet toxique lié au traitement ne passe pas à un grade 0 ou 1 dans les 12 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose de KEYTRUDA®. La dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite à 10 mg ou moins de prednisone[‡] par jour en 12 semaines. En cas d'endocrinopathie de grade 3 ou de grade 4, qui était préalablement passé au grade 2 ou à un grade inférieur, et qui est contrôlée par hormonothérapie substitutive (si indiqué), la poursuite du traitement avec KEYTRUDA® peut être envisagée après la réduction de la dose de corticostéroïdes, au besoin. Autrement, le traitement doit être interrompu.
Hyperthyroïdie	Traiter les symptômes de l'hyperthyroïdie au besoin.	
Diabète de type 1	Sévère ou potentiellement fatale (grade 3 ou 4)	Suspendre ou cesser le traitement avec KEYTRUDA®. Traiter les symptômes de l'hyperthyroïdie au besoin.
	Hyperglycémie de grade 3 ou plus (taux de glucose > 250 mg/dL ou > 13,9 mmol/L) ou avec acidocétose	Administer de l'insuline. Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® dans les cas d'hyperglycémie sévère jusqu'à ce que la maîtrise métabolique soit obtenue.
Autres effets indésirables à médiation immunitaire	Modérés ou sévères (grade 2 ou 3)	Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et administrer des corticostéroïdes. Dès que l'effet indésirable s'atténue et passe au grade 1 ou inférieur, réduire progressivement la dose sur une période d'au moins 1 mois.
	Potentiellement fatals (grade 4) ou sévères et récurrents (grade 3) ou myocardite, encéphalite ou syndrome de Guillain-Barré sévère ou potentiellement fatal (grade 3 ou 4)	Cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® et administrer des corticostéroïdes.
Réactions cutanées ou syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique	Réactions cutanées sévères (grade 3) ou cas soupçonné de syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique [§]	Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et administrer des corticostéroïdes. § Adresser le patient à un spécialiste pour évaluation et traitement.
	Réactions cutanées sévères (grade 4) ou cas confirmé de syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique [§]	Cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® et administrer des corticostéroïdes. § Adresser le patient à un spécialiste pour évaluation et traitement.
Réactions liées à la perfusion	Patients présentant une réaction liée à la perfusion légère ou modérée	Poursuivre le traitement avec KEYTRUDA® en surveillant étroitement le patient; une prémédication avec un antipyrétique et un antihistaminique peut être envisagée.
	Sévères ou potentiellement fatales (grade 3 ou 4)	Arrêter l'infusion et cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA®.

ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LSN = limite supérieure de la normale

[†] Les grades sont définis en fonction de l'échelle CTCAE, version 4.0.
[‡] Prednisone ou l'équivalent.

DÉFINITIONS DES GRADES SELON L'ÉCHELLE CTCAE^{2†}

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Léger	Modéré	Important sur le plan médical	Affectant le pronostic vital	Lié au décès
Léger; asymptomatique ou symptômes légers; observations cliniques ou diagnostiques uniquement; intervention non indiquée	Modéré; intervention minimale, locale ou non effractive indiquée; AVQ [‡] déterminantes liées à l'âge limitées	Symptômes graves ou importants sur le plan médical, mais ne mettant pas la vie du patient en danger dans l'immédiat; hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation actuelle indiquée; invalidant; AVQ limitées quant aux soins [§]	Conséquences potentiellement fatales; intervention urgente indiquée	Décès lié à l'effet indésirable

Effet indésirable	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Troubles pulmonaires			
Pneumonite	Symptomatique; intervention médicale indiquée; limite les AVQ déterminantes	Symptômes sévères; limite les AVQ en matière de soins personnels; administration d'oxygène indiquée	Altération de la fonction respiratoire potentiellement fatale; intervention urgente indiquée (p. ex., trachéotomie ou intubation)
Troubles gastro-intestinaux			
Colite	Douleur abdominale; selles avec du mucus ou du sang	Douleur abdominale sévère; changement dans les habitudes de selles; intervention médicale indiquée; signes péritonéaux	Conséquences potentiellement fatales; intervention urgente indiquée
Troubles hépatiques			
Élévation du taux d'ALT	Asymptomatique avec ALT > 3,0-5,0 x LSN; > 3 x LSN avec l'aspect d'aggravation d'une fatigue, nausées, vomissements, douleur ou sensibilité au quadrant supérieur droit, fièvre, éruption cutanée ou éosinophilie.	> 5,0-20,0 x LSN; > 5 x LSN pendant > 2 semaines	> 20,0 x LSN

Effet indésirable	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Élévation du taux d'AST	Asymptomatique avec AST > 3,0-5,0 x LSN; > 3 x LSN avec l'aspect d'aggravation d'une fatigue, nausées, vomissements, douleur ou sensibilité au quadrant supérieur droit, fièvre, éruption cutanée ou éosinophilie.	> 5,0-20,0 x LSN; > 5 x LSN pendant > 2 semaines	> 20,0 x LSN
Augmentation de la bilirubinémie	> 1,5-3,0 x LSN	> 3,0-10,0 x LSN	> 10,0 x LSN
Troubles endocriniens			
Insuffisance surrénalienne	Symptômes modérés; intervention médicale indiquée	Symptômes sévères; hospitalisation indiquée	Conséquences potentiellement fatales; intervention urgente indiquée
Hypothyroïdie	Symptomatique; traitement substitutif thyroïdien indiquée; AVQ déterminantes limitées	Symptômes sévères; limite les AVQ en matière de soins personnels; hospitalisation indiquée	Conséquences potentiellement fatales; intervention urgente indiquée
Hyperthyroïdie	Symptomatique; traitement suppressif thyroïdien indiquée; AVQ déterminantes limitées	Symptômes sévères; limite les AVQ en matière de soins personnels; hospitalisation indiquée	Conséquences potentiellement fatales; intervention urgente indiquée
Hyperglycémie	Glycémie à jeun > 160-250 mg/dL; glycémie à jeun > 8,9-13,9 mmol/L	> 250-500 mg/dL; > 13,9-27,8 mmol/L; hospitalisation indiquée	> 500 mg/dL; > 27,8 mmol/L; conséquences potentiellement fatales
Troubles rénaux			
Augmentation de la créatininémie	> 1,5-3,0 x valeur initiale; > 1,5-3,0 x LSN	> 3,0 x valeur initiale; > 3,0-6,0 x LSN	> 6,0 x LSN

† CTCAE, version 4.0.

‡ Les AVQ déterminantes font référence à la préparation des repas, aux courses à l'épicerie ou au magasinage de vêtements, à l'utilisation du téléphone, à la gestion des finances, etc.

§ Les AVQ en matière de soins personnels font référence au fait de prendre un bain, de se vêtir et de se dévêtir, de s'alimenter, d'aller aux toilettes, de prendre ses médicaments ou de se mettre au lit.

ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; AVQ = activités de la vie quotidienne; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; LSN = limite supérieure de la normale

SURVEILLANCE DES EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil d'innocuité

Les données décrites à cette section sont désignées ci-après comme Ensemble des données d'innocuité de référence. L'Ensemble des données d'innocuité de référence est formé des données de référence contre lesquelles on a comparé les données d'innocuité recueillies auprès d'autres populations faisant l'objet d'une indication. Elles reflètent l'exposition à KEYTRUDA® en monothérapie de :

2 799 patients (population regroupée)

- 1 567 patients atteints d'un mélanome
 - 699 patients ayant déjà été traités avec l'ipilimumab
 - 868 patients n'ayant jamais été traités avec l'ipilimumab
- 1 232 patients atteints d'un CPNPC

La population regroupée de 2 799 patients a été étudiée dans :

- Trois études cliniques ouvertes, contrôlées et à répartition aléatoire (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 et KEYNOTE-010)
 - 912 patients atteints d'un mélanome
 - 682 patients atteints d'un CPNPC
- Une étude ouverte, non contrôlée et portant sur une comparaison des doses (KEYNOTE-001)
 - 655 patients atteints d'un mélanome
 - 550 patients atteints d'un CPNPC

L'innocuité est décrite pour la population regroupée de l'Ensemble des données d'innocuité de référence et recevant l'une des trois doses étudiées :

- 2 mg/kg toutes les 3 semaines
- 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines

Les schémas thérapeutiques décrits pour l'Ensemble des données d'innocuité de référence diffèrent de la posologie recommandée dans la monographie de KEYTRUDA®. Le schéma thérapeutique recommandé pour KEYTRUDA® est de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines (voir la page 3 du présent guide).

La durée médiane du traitement était de 4,2 mois (intervalle de 1 jour à 30,4 mois) :

- 1 153 patients ont été traités pendant au moins 6 mois;
- 600 patients ont été traités pendant au moins un an.

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

Des effets indésirables graves liés au traitement signalés jusqu'à 90 jours après l'administration de la dernière dose de KEYTRUDA® sont survenus chez 10 % des patients recevant ce médicament.

De ces effets indésirables graves liés au traitement, ceux qui se sont manifestés chez plus de 10 patients (sur 2 799) étaient les suivants : pneumonite (n = 44), colite (n = 25), diarrhée (n = 17) et pyrexie (n = 10).

Usage clinique :

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

Utilisation de KEYTRUDA® dans les populations particulières :

- **Toxicité embryo-fœtale :** KEYTRUDA® peut comporter un risque pour le fœtus. Les femmes enceintes ou en âge de procréer doivent être avisées des risques potentiels pour le fœtus.
- **Femmes enceintes :** On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation du pembrolizumab chez les femmes enceintes. KEYTRUDA® peut être transmis de la mère au fœtus. KEYTRUDA® n'est pas recommandée durant la grossesse, sauf si les bienfaits cliniques escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. Il faut vérifier si les femmes sont enceintes ou non avant d'amorcer un traitement avec KEYTRUDA®. Il y a lieu de conseiller aux femmes qui peuvent devenir enceintes d'utiliser une méthode de contraception des plus efficaces et de prendre des mesures pour éviter une grossesse pendant qu'elles reçoivent un traitement avec KEYTRUDA® et pendant au moins quatre mois suivant l'administration de la dernière dose de KEYTRUDA®.
- **Femmes qui allaitent :** On ignore si KEYTRUDA® est excrété dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments sont sécrétés dans le lait maternel humain, une décision doit être prise concernant l'interruption de l'allaitement ou du traitement avec KEYTRUDA® en tenant compte du bienfait de l'allaitement pour l'enfant et du bienfait du traitement avec KEYTRUDA® pour la mère. Comme KEYTRUDA® est susceptible d'avoir des effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant un traitement avec KEYTRUDA® et pendant au moins quatre mois après l'administration de la dernière dose.
- **Enfants (< 18 ans) :** L'expérience avec KEYTRUDA® chez les enfants est limitée comparativement à celle chez les adultes. Le mode d'action du pembrolizumab chez les enfants devrait être comparable à celui chez les adultes. Ce qui signifie que les effets indésirables liés à KEYTRUDA® rapportés chez les adultes peuvent aussi se produire chez les enfants. Dans le cadre d'une étude de phase I/II regroupant des enfants atteints de cancers à un stade avancé, des effets indésirables à médiation immunitaire ont été observés, notamment les suivants : pneumonite, colite, troubles thyroïdiens (hyperthyroïdie, hypothyroïdie et thyroïdite) et réactions cutanées. Des réactions liées à la perfusion ont également été observées. L'effet de KEYTRUDA® sur le développement des enfants n'a pas été établi. Il faut surveiller chez les patients pédiatriques les signes et les symptômes d'effets indésirables à médiation immunitaire ou de réactions liées à la perfusion et les prendre en charge tel que décrit dans les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION de la monographie du produit. Les données d'efficacité chez les enfants atteints d'un LHC, d'un LMPCB ou d'un mélanome de stade IIB ou IIC (chez les enfants âgés de 12 ans et plus) ont été extrapolées à partir des données obtenues auprès des populations adultes correspondantes.
- **Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (moins de 65 ans). Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire dans cette population de patients. Les données quant à l'innocuité de KEYTRUDA® sont limitées chez les personnes âgées de 65 ans et plus atteintes d'un LHC.
- **Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.
- **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m²). KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m²).

Pour de plus amples renseignements :

Veillez consulter la monographie du produit disponible au www.merck.ca/static/pdf/KEYTRUDA-PM_F.pdf pour obtenir des renseignements importants sur les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, la posologie et les conditions d'usage clinique qui n'ont pas été mentionnés dans le présent document.

Il est également possible d'obtenir cette monographie en appelant au 1-800-567-2594, ou en envoyant un courriel à medinfoCanada@merck.com.

Pour toute question au sujet de KEYTRUDA®, veuillez communiquer avec le Centre d'information médicale au 1-800-567-2594.

Références : **1.** Monographie de KEYTRUDA®. Merck Canada Inc., 19 avril 2023. **2.** National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0*. National Cancer Institute, 28 mai 2009. CTC and CTCAE Version Archive. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Consulté le 15 décembre 2022.

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.
© 2015, 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, États-Unis et ses sociétés affiliées.
Tous droits réservés.

CA-KEY-01216



Pr **KEYTRUDA**®
(pembrolizumab)