ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEYTRUDA 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 50 mg de pembrolizumab.

Après reconstitution, 1 mL de solution contient 25 mg de pembrolizumab.

Pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4 isotype kappa avec altération stabilisatrice de séquence dans la région Fc) anti-PD-1 (programmed cell death-1), produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée, blanche à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

Posologie
La dose recommandée de KEYTRUDA est de 2 mg/kg, administrée par voie intraveineuse sur une durée de 30 minutes toutes les 3 semaines. 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.

Suspension ou arrêt définitif du traitement (voir aussi rubrique 4.4)

Tableau 1 : Recommandations de suspension ou d'arrêt définitif de KEYTRUDA

Effets indésirables d'origine immunologique	**Sévérité**	**Modification de traitement**
Pneumopathie inflammatoire	Pneumopathie inflammatoire de Grade 2	Suspension*
	Pneumopathie inflammatoire de Grade 3 ou 4, ou récurrente de Grade 2	Arrêt définitif
Colite	Colite de Grade 2 ou 3	Suspension*
	Colite de Grade 4	Arrêt définitif
Néphrite	Néphrite de Grade 2 avec créatinine > 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)	Suspension*
	Néphrite de Grade ≥ 3 avec créatinine ≥ 3 fois la LSN	Arrêt définitif
Endocrinopathies	Hypophysite symptomatique Diabète de type I associé à une hyperglycémie de Grade > 3 (glucose > 250 mg/dL ou > 13,9 mmol/L) ou associé à une acidocétose Hyperthyroïdie de Grade ≥ 3	Suspension* Pour les patients présentant une endocrinopathie de Grade 3 ou 4 qui s'est améliorée jusqu'au Grade 2 ou inférieur et est contrôlée par traitement hormonal substitutif, si indiqué, la poursuite de pembrolizumab peut être envisagée si nécessaire, après diminution progressive de la corticothérapie. Sinon, le traitement doit être arrêté définitivement. L'hypothyroïdie peut être prise en charge par traitement hormonal substitutif sans interruption du traitement.
Hépatite	Hépatite avec aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT) > 3 à 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN (Grade 2)	Suspension*
	Hépatite avec ASAT ou ALAT > 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 3 fois la LSN (Grade ≥ 3)	Arrêt définitif
	En cas de métastases hépatiques avec une augmentation initiale de Grade 2 des ASAT ou des ALAT, hépatite avec augmentation des ASAT ou des ALAT ≥ 50 % pendant ≥ 1 semaine	Arrêt définitif
Réactions liées à la perfusion	Réactions liées à la perfusion de Grade 3 ou 4	Arrêt définitif

Note : Les grades de toxicité sont en accord avec la terminologie de l'US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Event version 4.0 (NCI-CTCAE v.4)

* jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1.

KEYTRUDA doit être arrêté définitivement :

- En cas de toxicité de Grade 4, à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif
- Si la dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite dans les 12 semaines à une dose ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour
- Si une toxicité liée au traitement ne s'améliore pas jusqu'au Grade 0-1 dans les 12 semaines après la dernière administration de KEYTRUDA
- Si un épisode de toxicité de Grade ≥ 3 se produit une deuxième fois.

Les patients traités par KEYTRUDA doivent avoir reçu la Carte de Signalement Patient et avoir été informés des risques de KEYTRUDA (voir également la notice).

Populations particulières
Personnes âgées
Globalement, aucune différence en termes de tolérance ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population.

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. KEYTRUDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère. KEYTRUDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Mélanome oculaire
Les données sur la sécurité et l'efficacité de KEYTRUDA chez les patients atteints d'un mélanome oculaire sont limitées (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de KEYTRUDA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
KEYTRUDA doit être administré par perfusion intraveineuse sur une durée de 30 minutes.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets indésirables d'origine immunologique
La plupart des effets indésirables d'origine immunologique apparus au cours du traitement par pembrolizumab ont été réversibles et pris en charge par une interruption de pembrolizumab, l'administration de corticostéroïdes et/ou des soins de support. Des effets indésirables d'origine immunologique ont également été rapportés après la dernière administration de pembrolizumab.

En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, il convient de faire une évaluation appropriée pour confirmer l'étiologie ou éliminer les autres causes. En fonction de la sévérité de l'effet

indésirable, pembrolizumab doit être suspendu et des corticostéroïdes doivent être administrés. En cas d'amélioration au Grade ≤ 1, une diminution progressive de la corticothérapie doit être initiée et poursuivie sur une période d'au moins 1 mois. Sur la base de données limitées issues des études cliniques chez les patients dont les effets indésirables d'origine immunologique n'ont pu être contrôlés par des corticostéroïdes, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée.

Si l'effet indésirable est stabilisé au Grade ≤ 1 et si la dose de corticostéroïdes est réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour, pembrolizumab peut être repris dans les 12 semaines suivant la dernière administration de KEYTRUDA.

En cas d'effet indésirable d'origine immunologique de Grade 3 récurrent et pour toute toxicité due à un effet indésirable d'origine immunologique de Grade 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement, à l'exception des endocrinopathies contrôlées par traitement hormonal substitutif (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
Des cas de pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher les signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire. Une pneumopathie inflammatoire suspectée doit être confirmée par une évaluation radiologique et les autres causes doivent être éliminées. En cas d'évènements de Grade ≥ 2, des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 2, pembrolizumab doit être suspendu. En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 3, de Grade 4 ou récurrente de Grade 2, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2). Dans une étude incluant 550 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), un cas de pneumopathie inflammatoire d'issue fatale a été rapporté.

Colite d'origine immunologique
Des cas de colite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher les signes et symptômes de colite et les autres causes doivent être éliminées. En cas d'évènements de Grade ≥ 2, des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En cas de colite de Grade 2 ou de Grade 3, pembrolizumab doit être suspendu. En cas de colite de Grade 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2). Le risque potentiel de perforation gastro-intestinale doit être pris en considération.

Hépatite d'origine immunologique
Des cas d'hépatite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher des modifications de la fonction hépatique (à l'initiation du traitement, régulièrement pendant le traitement et en fonction de l'évaluation clinique) et les symptômes d'une hépatite ; les autres causes doivent être éliminées. Des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 0,5-1 mg/kg de prednisone ou équivalent par jour pour les évènements de Grade 2, et dose initiale de 1-2 mg/kg par jour pour les évènements de Grade ≥ 3, puis diminution progressive) et, selon la sévérité de l'augmentation des enzymes hépatiques, pembrolizumab doit être suspendu ou arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Néphrite d'origine immunologique
Des cas de néphrite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher des modifications de la fonction rénale et les autres causes de dysfonctionnement rénal doivent être éliminées. En cas d'effets indésirables de Grade ≥ 2, des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En fonction de la sévérité de l'augmentation de la créatinine : en cas de néphrite de Grade 2, pembrolizumab doit être suspendu ; en cas de néphrite de Grade 3 ou de Grade 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Endocrinopathies d'origine immunologique
Des endocrinopathies sévères incluant hypophysite, diabète de type 1, acidocétose diabétique, hypothyroïdie et hyperthyroïdie ont été observées au cours du traitement par pembrolizumab.

En cas d'endocrinopathies d'origine immunologique, un traitement hormonal substitutif à long terme peut être nécessaire.

Des cas d'hypophysite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher les signes et symptômes d'une hypophysite (y compris un hypopituitarisme et une insuffisance surrénalienne secondaire) et les autres causes doivent être éliminées. Des corticostéroïdes doivent être administrés pour traiter l'insuffisance surrénalienne secondaire, et d'autres traitements hormonaux substitutifs doivent être administrés selon les indications cliniques. En cas d'hypophysite symptomatique, pembrolizumab doit être suspendu jusqu'au contrôle de l'évènement par traitement hormonal substitutif. La poursuite de pembrolizumab peut être envisagée après diminution progressive de la corticothérapie, si nécessaire (voir rubrique 4.2). La fonction hypophysaire et les taux hormonaux doivent être surveillés pour s'assurer que le traitement hormonal substitutif est approprié.

Des cas de diabète de type 1, y compris d'acidocétose diabétique, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes du diabète. De l'insuline doit être administrée pour le diabète de type 1. En cas d'hyperglycémie de Grade 3, pembrolizumab doit être suspendu jusqu'à atteinte du contrôle métabolique (voir rubrique 4.2).

Des troubles thyroïdiens, y compris hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab et peuvent survenir à tout moment pendant le traitement ; en conséquence, les patients doivent être surveillés pour rechercher des modifications de la fonction thyroïdienne (à l'initiation du traitement, régulièrement pendant le traitement et en fonction de l'évaluation clinique) et des signes et symptômes cliniques de troubles thyroïdiens. L'hypothyroïdie peut être prise en charge avec un traitement hormonal substitutif sans interruption de traitement et sans corticostéroïdes. L'hyperthyroïdie peut être prise en charge de façon symptomatique. En cas d'hyperthyroïdie de Grade ≥ 3, pembrolizumab doit être suspendu jusqu'à amélioration à Grade ≤ 1. Pour les patients atteints d'hyperthyroïdie de Grade 3 ou de Grade 4 qui s'améliore jusqu'au Grade 2 ou inférieur, la poursuite de pembrolizumab peut être envisagée après diminution progressive de la corticothérapie, si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.8). La fonction thyroïdienne et les taux hormonaux doivent être surveillés pour s'assurer que le traitement hormonal substitutif est approprié.

Autres effets indésirables d'origine immunologique
Chez des patients recevant pembrolizumab, les effets indésirables supplémentaires suivants, d'origine immunologique et cliniquement significatifs, ont été rapportés : uvéite, arthrite, myosite, pancréatite, réactions cutanées sévères, syndrome myasthénique, névrite optique, rhabdomyolyse, anémie hémolytique et crises d'épilepsie partielles chez un patient ayant des foyers inflammatoires dans le parenchyme cérébral (voir rubrique 4.8).

Selon la sévérité des effets indésirables, pembrolizumab doit être suspendu et des corticoïdes administrés.

Pembrolizumab peut être repris dans les 12 semaines suivant la dernière administration de KEYTRUDA si l'effet indésirable est stabilisé au Grade ≤ 1 et si la dose de corticostéroïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.

En cas d'effet indésirable d'origine immunologique de Grade 3 récurrent et pour toute toxicité due à un effet indésirable d'origine immunologique de Grade 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

<u>Réactions liées à la perfusion</u>
Des cas de réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). En cas de réactions sévères à la perfusion, la perfusion doit être arrêtée et pembrolizumab

doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2). Les patients ayant présenté des réactions à la perfusion légères à modérées peuvent continuer à recevoir pembrolizumab sous surveillance étroite ; une prémédication par antipyrétique et antihistaminique peut être envisagée.

Patients exclus des essais cliniques
Les patients suivants ont été exclus des essais cliniques : patients infectés par le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ; maladie auto-immune systémique active ; pneumopathie inflammatoire antérieure ; antécédent d'hypersensibilité sévère à un autre anticorps monoclonal ; patients recevant un traitement immunosuppresseur ; antécédent d'effets indésirables sévères d'origine immunologique avec ipilimumab, définis comme toute toxicité de Grade 4 ou de Grade 3 nécessitant une corticothérapie (> 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) pendant plus de 12 semaines. Les patients atteints d'infections actives ont été exclus des essais cliniques et leur infection devait avoir été traitée avant de recevoir pembrolizumab. Les patients pour lesquels des infections actives sont apparues durant le traitement par pembrolizumab ont été pris en charge par un traitement médical approprié. Les patients atteints au début du traitement d'anomalies cliniquement significatives rénale (créatinine > 1,5 fois la LSN) ou hépatique (bilirubine > 1,5 fois la LSN, ALAT/ASAT > 2,5 fois la LSN en l'absence de métastases hépatiques) ont été exclus des essais cliniques ; l'information est donc limitée aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

Après un examen attentif du risque potentiellement accru, pembrolizumab peut être utilisé avec une prise en charge médicale appropriée chez ces patients.

Carte de Signalement Patient
Tous les prescripteurs de KEYTRUDA doivent connaître le document contenant les informations destinées aux médecins et les recommandations de prise en charge. Le prescripteur doit discuter avec le patient des risques du traitement par KEYTRUDA. La Carte de Signalement Patient sera remise au patient avec chaque prescription.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude pharmacocinétique formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec pembrolizumab. Pembrolizumab étant éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue.

L'utilisation de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs systémiques doit être évitée avant le début du traitement par pembrolizumab, du fait de leur possible interférence avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de pembrolizumab. Néanmoins, les corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration de pembrolizumab pour traiter des effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de pembrolizumab chez la femme enceinte. Aucune étude de reproduction n'a été conduite avec pembrolizumab ; cependant, dans 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 (voir rubrique 5.3). Sur la base du mécanisme d'action, ces résultats indiquent que l'administration de pembrolizumab pendant la grossesse expose à un risque potentiel d'effet nocif sur le fœtus, incluant des taux plus élevés d'avortement ou d'enfants mort-nés. Il est connu que les immunoglobulines humaines G4 (IgG4) passent la barrière placentaire et pembrolizumab est une IgG4 ; par conséquent, pembrolizumab a la possibilité d'être transmis de la mère au fœtus en développement. Pembrolizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme ne nécessite un traitement par pembrolizumab.

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.

Allaitement
On ne sait pas si pembrolizumab est excrété dans le lait maternel. Les anticorps étant connus pour être secrétés dans le lait maternel, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre pembrolizumab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement par pembrolizumab pour la femme.

Fertilité
Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets possibles de pembrolizumab sur la fertilité. Bien qu'aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'ait été menée avec pembrolizumab, les études de toxicité à dose répétée de 1 mois et 6 mois menées sur des singes n'ont pas montré d'effets notables sur les organes reproducteurs mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pembrolizumab peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De la fatigue a été rapportée après administration de pembrolizumab (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Pembrolizumab est le plus fréquemment associé à des effets indésirables d'origine immunologique. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après initiation d'un traitement médical approprié ou arrêt de pembrolizumab (voir « Description d'une sélection d'effets indésirables » ci-dessous).

La sécurité de pembrolizumab a été évaluée dans des essais cliniques chez 1 012 patients avec trois doses (2 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines). Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) avec pembrolizumab étaient : diarrhée (15 %), nausée (12 %), prurit (25 %), rash (25 %), arthralgie (13 %) et fatigue (33 %). La majorité des effets indésirables rapportés étaient d'une sévérité de Grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus graves étaient des effets indésirables d'origine immunologique et des réactions sévères liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés chez plus d'un des 1 012 patients atteints d'un mélanome avancé traités par pembrolizumab dans les essais cliniques sont présentés dans le tableau 2. Ces effets sont présentés par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (<1/10 000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables chez les patients atteints d'un mélanome avancé traités par pembrolizumab dans les essais cliniques

Infections et infestations	
Peu fréquent	diverticulite, pneumonie, conjonctivite, zona, infection à Candida, grippe, infection des voies urinaires, herpès buccal, rhinopharyngite, folliculite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Peu fréquent	douleur tumorale
Rare	acrochordon, gonflement néoplasique
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	anémie, thrombopénie
Peu fréquent	neutropénie, lymphopénie, leucopénie, éosinophilie
Rare	purpura thrombopénique immunologique, anémie hémolytique, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	maladies auto-immunes

Affections endocriniennes	
Fréquent	hypophysite*, hyperthyroïdie, hypothyroïdie
Peu fréquent	insuffisance surrénalienne, thyroïdite*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	diminution de l'appétit, déshydratation
Peu fréquent	diabète de type I, hyponatrémie, hypokaliémie, hyperglycémie, hypophosphatémie, hypoalbuminémie, hypertriglycéridémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypercholestérolémie, hypercalcémie, hyperuricémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	état confusionnel*, insomnie, anxiété, baisse de la libido, dépression
Rare	troubles affectifs, agitation, hallucinations, transe
Affections du système nerveux	
Fréquent	céphalée, dysgueusie, neuropathie périphérique, étourdissements, paresthésie
Peu fréquent	hypoesthésie, léthargie, névralgies, neuropathie sensorielle périphérique, hypogueusie, syndrome des jambes sans repos, hypotonie, troubles de la mémoire, tremblements, troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, hyperesthésie, hypersomnie
Rare	œdème cérébral, encéphalopathie, épilepsie, méningite non infectieuse, syndrome myasthénique, convulsions, dysarthrie, crises d'épilepsie partielles, syncope
Affections oculaires	
Fréquent	sécheresse oculaire
Peu fréquent	uvéite*, douleur oculaire, altération de la vision, prurit oculaire, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale, hyperémie oculaire, irritation oculaire, décoloration des cils, photophobie, corps flottants vitréens
Rare	diplopie, trouble oculaire, trouble palpébral, dégénérescence maculaire, œdème péri-orbitaire, photopsie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	vertiges
Rare	vertiges positionnels
Affections cardiaques	
Peu fréquent	épanchement péricardique, palpitations
Rare	fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	bouffées de chaleur
Peu fréquent	hypotension, bouffées vasomotrices, phénomène de Raynaud
Rare	hypertension, lymphœdème, vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	pneumopathie*, dyspnée, toux
Peu fréquent	douleur pleurale, dysphonie, sifflements, congestion nasale, douleur oropharyngée, hémoptysie, toux productive, respiration douloureuse, épistaxis, rhinorrhée, éternuements
Rare	épanchement pleural, congestion des voies respiratoires
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée, nausées
Fréquent	colite*, vomissements, douleurs abdominales*, constipation, sécheresse buccale, distension abdominale
Peu fréquent	pancréatite, dysphagie, douleur buccale, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie, gastrite, hémorroïdes, troubles dentaires, flatulence, douleurs gingivales, stomatite, chéilite
Rare	perforation de l'intestin grêle, hémorragie gastro-intestinale haute, gêne épigastrique, glossite, déminéralisation dentaire
Troubles hépatobiliaires	
Peu fréquent	hépatite*, cholestase

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	rash*, prurit*
Fréquent	réactions cutanées sévères*, vitiligo*, sécheresse cutanée, érythème, eczéma, hyperhidrose*, hypopigmentation cutanée, alopécie
Peu fréquent	syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, psoriasis, dermatite acnéiforme, dermatite, modifications de la couleur des cheveux, papule, réaction de photosensibilité, trouble cutané, lésion cutanée, masse cutanée, croissance capillaire anormale, kératose lichénoïde, décoloration cutanée, hyperpigmentation cutanée, érythème noueux, troubles de la pigmentation, ulcère cutané
Rare	acné, dermatite de contact
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	arthralgie
Fréquent	myalgie, faiblesse musculaire, douleur musculo-squelettique*, douleur aux extrémités, douleurs dorsales, arthrite, spasmes musculaires, raideur musculo-squelettique
Peu fréquent	myosite*, raideur des articulations, gonflement des articulations, pseudo-polyarthrite rhizomélique, polyarthrite, douleur à la mâchoire, douleur osseuse, douleur au flanc, synovite, douleurs cervicales, contractions musculaires
Rare	fasciite plantaire, arthropathie, douleur tendineuse, tendinite, ténosynovite
Troubles du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	néphrite*, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, insuffisance rénale chronique, pollakiurie, dysurie
Rare	incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	douleur pelvienne, troubles de l'érection, ménorragie
Rare	dysménorrhée, hémospermie, prurit génital, érythème scrotal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue
Fréquent	asthénie, pyrexie, inflammation des muqueuses, œdème périphérique, syndrome pseudo-grippal, frissons
Peu fréquent	œdème généralisé, douleur, douleur thoracique, inflammation, troubles de la marche, gêne thoracique, intolérance à la chaleur, malaise, œdème, œdème du visage, xérosis, sensation de chaleur, soif
Rare	douleur inflammatoire, gonflement local, œdème localisé, réaction au point d'injection, gonflement
Investigations	
Fréquent	augmentation de l'aspartate aminotransférase*, augmentation de l'alanine aminotransférase*, perte de poids, augmentation des phosphatases alcalines sanguines
Peu fréquent	augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation de l'amylase, augmentation de la glycémie, augmentation de la créatininémie, augmentation de la bilirubinémie, diminution de la thyréostimuline, augmentation de la thyréostimuline, augmentation de la triiodothyronine, augmentation de la tryglycéridémie, diminution de la thyroxine, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation de la thyroxine libre, augmentation des transaminases, prise de poids, augmentation de la calcémie
Rare	autoanticorps positif, allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, allongement du temps de céphaline activé, diminution de la testostéronémie, augmentation de l'uricémie, augmentation de la protéine C réactive, augmentation du nombre d'éosinophiles

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	réaction liée à la perfusion*

* Ces termes représentent un groupe d'évènements liés qui décrivent un état pathologique plutôt qu'un évènement isolé. L'hypophysite inclut l'hypopituitarisme ; la thyroïdite inclut la thyroïdite auto-immune ; l'état confusionnel inclut la désorientation ; l'uvéite inclut l'iritis et l'iridocyclite ; la pneumopathie inclut la pneumopathie interstitielle ; la colite inclut la colite microscopique et l'entérocolite ; la douleur abdominale inclut la gêne abdominale, la douleur abdominale haute et la douleur abdominale basse ; l'hépatite inclut l'hépatite auto-immune ; le rash inclut l'éruption cutanée érythémateuse, l'éruption folliculaire, l'éruption cutanée généralisée, l'éruption maculaire, l'éruption maculo-papuleuse, l'éruption papuleuse, l'éruption pruritigineuse et l'éruption vésiculaire ; le prurit inclut l'urticaire et le prurit généralisé ; les réactions cutanées sévères incluent la dermatite exfoliative, l'érythème polymorphe, le rash exfoliatif, le syndrome de Stevens-Johnson, et les évènements suivants de Grade ≥ 3 : prurit, rash, éruption cutanée généralisée, éruption maculo-papuleuse ; le vitiligo inclut la dépigmentation cutanée ; l'hyperhidrose inclut les sueurs nocturnes ; la douleur musculo-squelettique inclut la gêne musculo-squelettique ; la myosite inclut la myopathie et la rhabdomyolyse ; la néphrite inclut la néphrite auto-immune et la néphrite tubulo-interstitielle ; la réaction liée à la perfusion inclut l'hypersensibilité médicamenteuse, la réaction anaphylactique, l'hypersensibilité et le syndrome de relargage de cytokines.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Les données concernant les effets indésirables d'origine immunologique suivants sont basées sur les patients ayant reçu pembrolizumab selon trois posologies (2 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines) dans les études cliniques (voir rubrique 5.1). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites en rubrique 4.4.

Effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique 4.4)

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 26 (2,6 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 9 (0,9 %) et 5 (0,5%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian d'une pneumopathie inflammatoire a été de 4,3 mois (de 2 jours à 19,3 mois) et la durée médiane a été de 2,8 mois (de 2 jours à 15,1 mois). Une pneumopathie inflammatoire a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 8 patients (0,8 %). La pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 17 patients. Des pneumopathies inflammatoires de Grade 1 et de Grade 3 ont persisté chez 8 (0,8 %) et 1 (0,1 %) patients, respectivement.

Colite d'origine immunologique

Une colite est survenue chez 16 (1,6 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 5 (0,5 %) et 9 (0,9 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la colite a été de 4,2 mois (de 10 jours à 9,7 mois) et la durée médiane a été de 1,4 mois (de 4 jours à 7,2 mois). Une colite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 6 patients (0,6 %). La colite s'est résolue chez 15 patients.

Hépatite d'origine immunologique

Une hépatite est survenue chez 8 (0,8 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 2 (0,2 %), 4 (0,4 %) et 1 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hépatite a été de 22 jours (de 8 jours à 21,4 mois) et la durée médiane a été de 1,3 mois (de 1,1 semaine à 2,2 mois). Une hépatite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 2 patients (0,2 %). L'hépatite s'est résolue chez 6 patients.

Néphrite d'origine immunologique

Une néphrite est survenue chez 4 (0,4 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 2 (0,2 %), 1 (0,1 %) et 1 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la néphrite a été de 6,8 mois (de 12 jours à 12,8 mois) et la durée médiane a été de 1,1 mois (de 2,1 semaines à 3,3 mois). Une néphrite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 1 patient (0,1 %). La néphrite s'est résolue chez 3 patients.

Endocrinopathies d'origine immunologique

Une hypophysite est survenue chez 10 (1,0 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 4 (0,4 %), 3 (0,3 %) et 1 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hypophysite a été de 1,5 mois (de 1 jour à 6,5 mois) et la durée médiane a été de 3,4 mois (de 0,8 à 12,7 mois). Une hypophysite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 4 patients (0,4 %). L'hypophysite s'est résolue chez 4 patients, 2 avec des séquelles.

Une hyperthyroïdie est survenue chez 24 (2,4 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 4 (0,4 %) et 2 (0,2 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hyperthyroïdie a été de 1,4 mois (de 1 jour à 21,9 mois) et la durée médiane a été de 1,8 mois (de 1,4 semaine à 12,8 mois). Une hyperthyroïdie a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 2 patients (0,2 %). L'hyperthyroïdie s'est résolue chez 19 (79 %) patients.

Une hypothyroïdie est survenue chez 75 (7,4 %) patients recevant pembrolizumab, y compris 1 cas (0,1 %) de Grade 3. Le délai d'apparition médian de l'hypothyroïdie a été de 3,5 mois (de 5 jours à 18,9 mois) et la durée médiane a été de 7,9 mois (de 6 jours à 24,3 mois). Aucun patient n'a arrêté pembrolizumab du fait d'une hypothyroïdie. L'hypothyroïdie s'est résolue chez 9 (12 %) patients.

Immunogénicité
Dans les études cliniques menées chez 997 patients traités par pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines ou de 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines, un (0,4 %) des 268 patients évaluables a été testé positif pour des anticorps anti-pembrolizumab apparus au cours du traitement. Dans ce seul cas, il a été montré qu'il s'agissait d'anticorps neutralisant pembrolizumab, sans séquelles cliniques apparentes.

Dans le sous-groupe de 334 patients traités par pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, aucun des 220 patients évaluables n'a été testé positif pour des anticorps anti-pembrolizumab apparus au cours du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune information sur le surdosage avec pembrolizumab.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour rechercher des signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, Code ATC: L01XC18

Mécanisme d'action
KEYTRUDA est un anticorps qui se lie au récepteur PD-1 (programmed 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.

Efficacité et sécurité clinique

KEYNOTE-002 : Etude contrôlée chez des patients atteints d'un mélanome précédemment traités par ipilimumab
L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été étudiées dans KEYNOTE-002, une étude multicentrique contrôlée pour le traitement du mélanome avancé chez des patients précédemment traités par ipilimumab et, en cas de mutation BRAF V600, par un inhibiteur de BRAF ou de MEK. Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir pembrolizumab à une dose de 2 (n = 180) ou 10 mg/kg (n = 181) toutes les

3 semaines ou une chimiothérapie (n = 179, incluant dacarbazine, témozolomide, carboplatine, paclitaxel, ou carboplatine + paclitaxel). L'étude excluait les patients atteints d'une maladie auto-immune ou ceux recevant un immunosuppresseur ; d'autres critères d'exclusion étaient : antécédent d'effet indésirable d'origine immunologique sévère ou engageant le pronostic vital sous ipilimumab, défini comme toute toxicité de Grade 4 ou une toxicité de Grade 3 nécessitant une traitement par corticostéroïde (> 10 mg/jour de prednisone ou une dose équivalente) pendant plus de 12 semaines ; un effet indésirable en cours de Grade ≥ 2 d'un traitement préalable par ipilimumab ; une hypersensibilité sévère antérieure avec d'autres anticorps monoclonaux ; un antécédent de pneumopathie inflammatoire ou de pneumopathie interstitielle ; une infection par le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ; un statut de performance ECOG ≥ 2.

Les patients étaient traités par pembrolizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients cliniquement stables avec une preuve initiale de progression de la maladie pouvaient rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Une évaluation du statut tumoral était réalisée à 12 semaines, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 48 et ensuite toutes les 12 semaines. Les patients recevant la chimiothérapie et ayant une progression de leur maladie vérifiée de façon indépendante après la première évaluation programmée de la maladie pouvaient avoir un cross-over et recevoir 2 mg/kg ou 10 mg/kg de pembrolizumab toutes les 3 semaines, en double aveugle.

Sur les 540 patients, 61 % étaient des hommes, 43 % avaient ≥ 65 ans (l'âge médian était de 62 ans [de 15 à 89 ans]) et 98 % étaient de type caucasien. Quatre-vingt-deux pourcent présentaient un stade M1c, 73 % avaient précédemment reçu au moins 2 lignes de traitement systémique du mélanome avancé et 32 % en avaient reçu 3 ou plus. Quarante-cinq pourcent avaient un statut de performance ECOG de 1, 40 % avaient des LDH élevés et 23 % avaient une tumeur mutée BRAF.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (Progression-Free Survival, PFS, évaluée selon une revue clinico-radiologique [Integrated Radiology and Oncology Assessment, IRO] en utilisant les critères RECIST 1.1 [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors]) et la survie globale (Overall Survival, OS). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse global (Overall Response Rate, ORR) et la durée de la réponse. Le tableau 3 résume les critères clés d'efficacité chez les patients précédemment traités par ipilimumab, et la courbe de Kaplan-Meier de PFS est représentée en Figure 1. Les deux bras pembrolizumab étaient supérieurs à la chimiothérapie en termes de PFS, et il n'y avait pas de différence entre les doses de pembrolizumab. Les données d'OS n'étaient pas matures au moment de l'analyse de la PFS. Lors de cette analyse préliminaire d'OS, non ajustée pour les effets confondants potentiels du crossover, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre pembrolizumab et la chimiothérapie. Parmi les patients randomisés dans le bras chimiothérapie, 48 % ont bénéficié d'un cross-over et ont donc reçu un traitement par pembrolizumab.

Tableau 3: Réponse à pembrolizumab à 2 mg/kg ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients atteints de mélanome non-résécable ou métastatique dans l'étude KEYNOTE-002

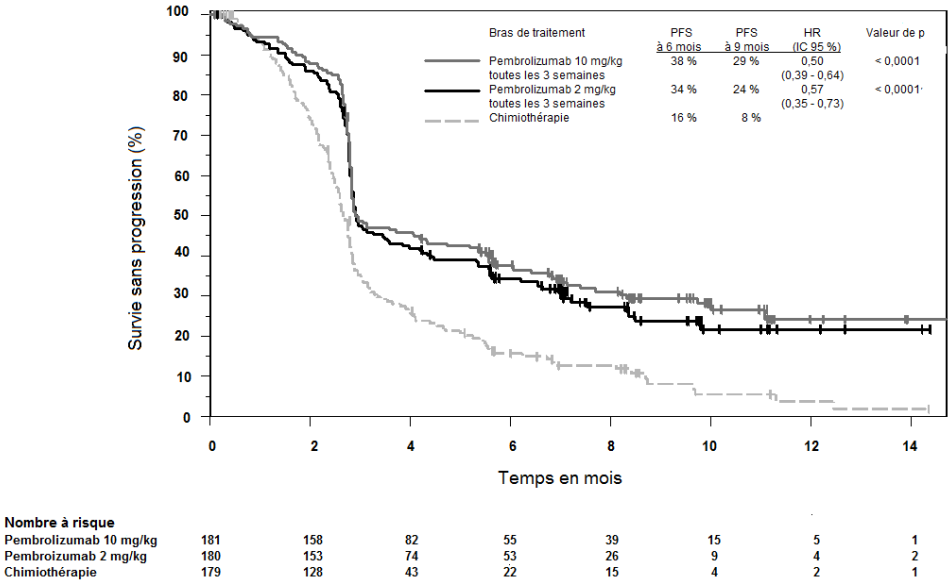
Critère d'évaluation	**Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines n = 180**	**Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 181**	**Chimiothérapie n = 179**
PFS			
Nombre de patients avec évènement (%)	129 (72 %)	126 (70 %)	155 (87 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,57 (0,45 - 0,73)	0,50 (0,39 - 0,64)	---
Valeur de p†	< 0,0001	< 0,0001	---
Médiane en mois (IC 95 %)	2,9 (2,8 – 3,8)	2,9 (2,8 – 4,7)	2,7 (2,5 – 2,8)

OS			
Nombre de patients avec évènement (%)	73 (41 %)	69 (38 %)	78 (44 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,88 (0,64 - 1,22)	0,78 (0,56 - 1,08)	---
Valeur de p†	0,2294	0,0664	---
Meilleure réponse globale			
ORR % (IC 95 %)	21 % (15 - 28)	25 % (19 - 32)	4 % (2 - 9)
Réponse complète %	2 %	3 %	0 %
Réponse partielle %	19 %	23 %	4 %
Durée de la réponse			
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (1,4+ - 11,5+)	Non atteinte (1,2+ - 11,1+)	8,5 (1,6+ - 9,5)
% en cours	87 %	80 %	63 %

* Hazard ratio (pembrolizumab comparé à la chimiothérapie) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié

† Sur la base du test de Log rank stratifié

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression par bras de traitement de l'étude KEYNOTE-002 (population en intention de traiter)



<u>KEYNOTE-001 : Etude ouverte chez les patients atteints d'un mélanome, naïfs de traitement et précédemment traités par ipilimumab</u>

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab chez les patients atteints de mélanome avancé ont été étudiées dans une étude ouverte non contrôlée, KEYNOTE-001. L'efficacité a été évaluée pour 276 patients de deux cohortes définies, l'une ayant inclus des patients précédemment traités par ipilimumab (et par un inhibiteur de BRAF ou de MEK en cas de mutation BRAF V600) et l'autre ayant inclus des patients naïfs de traitement par ipilimumab. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines. Les patients ont été traités par pembrolizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients cliniquement stables avec une preuve initiale de progression de la maladie pouvaient rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Les critères d'exclusion étaient similaires à ceux de KEYNOTE-002.

Sur les 89 patients ayant reçu 2 mg/kg de pembrolizumab qui étaient précédemment traités par ipilimumab, 53 % étaient des hommes, 33 % étaient âgés de ≥ 65 ans et l'âge médian était de 59 ans (de 18 à 88 ans). Tous les patients étaient de type caucasien, sauf deux. Quatre-vingt-quatre pourcent présentaient un stade M1c et 8 % des patients avaient des antécédents de métastases cérébrales. Soixante-dix-huit pourcent avaient eu au moins 2 traitements systémiques antérieurs pour leur mélanome avancé et 35 % des patients en avaient eu 3 ou plus. Des mutations BRAF ont été rapportées pour 13 % de la population de l'étude. Tous les patients présentant des tumeurs mutées BRAF avaient été préalablement traités par un inhibiteur de BRAF.

Sur les 51 patients recevant 2 mg/kg de pembrolizumab qui étaient naïfs de traitement par ipilimumab, 63 % étaient des hommes, 35 % étaient âgés de ≥ 65 ans et l'âge médian était de 60 ans (de 35 à 80 ans). Tous les patients étaient de type caucasien, sauf un. Soixante-trois pourcent présentaient un stade M1c et 2 % des patients avaient des antécédents de métastases cérébrales. Quarante-cinq pourcent n'avaient reçu aucun traitement antérieur pour le mélanome avancé. Des mutations BRAF ont été rapportées chez 20 (39 %) patients. Parmi les patients présentant des tumeurs mutées BRAF, 10 (50 %) avaient été préalablement traités par un inhibiteur de BRAF.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ORR, tel qu'évalué par une revue indépendante en utilisant RECIST 1.1. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de contrôle de la maladie (incluant réponse complète, réponse partielle et maladie stable), la durée de la réponse, la PFS et l'OS. La réponse tumorale a été évaluée à des intervalles de 12 semaines. Le tableau 4 résume les critères clés d'évaluation de l'efficacité chez les patients déjà traités ou naïfs de traitement par ipilimumab, recevant pembrolizumab à la dose recommandée.

Tableau 4 : Réponse à pembrolizumab à 2 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique dans l'étude KEYNOTE-001

Critère d'évaluation	pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients déjà traités par ipilimumab n = 89	pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients naïfs de traitement par ipilimumab n = 51
Meilleure réponse globale* selon IRO†		
Taux de réponse globale (ORR) %, (IC 95 %)	25 % (16 - 35)	33 % (21–48)
Réponse complète	3 %	10 %
Réponse partielle	21 %	24 %
Taux de contrôle de la maladie %‡	49 %	49 %
Durée de réponse§		
Médiane en mois (intervalle)	Non atteinte (2,8+ - 14,3+)	Non atteinte (1,6+ - 13,8+)
% en cours	86 %¶	82 %#
Survie sans progression (PFS)		
Médiane en mois (IC 95 %)	4,9 (2,8 – 8,3)	5,5 (2,8 – 14,0)
PFS à 6 mois	43 %	50 %
Survie globale (OS)		
Médiane en mois (IC 95 %)	Non atteinte (11 – non disponible)	Non atteinte (14 – non disponible)
OS à 12 mois	60 %	72 %

* Inclut les patients sans maladie mesurable par radiologie indépendante à l'initiation
† IRO = évaluation intégrée radiologique et oncologique (Independent radiology and oncologist) utilisant RECIST 1.1
‡ Sur la base de la meilleure réponse de la maladie, stable ou meilleur
§ Sur la base des patients présentant une réponse confirmée par une revue indépendante, à partir de la date où la réponse a été enregistrée pour la 1ère fois ; n = 22 pour les patients préalablement traités par ipilimumab ; n = 17 pour les patients naïfs de traitement par ipilimumab
¶ Les répondeurs étaient suivis pendant minimum 12 mois après l'initiation du traitement
\# Les répondeurs étaient suivis pendant minimum 15 mois après l'initiation du traitement

Les résultats pour les patients précédemment traités par ipilimumab (n = 84) et pour les patients naïfs de traitement par ipilimumab (n = 52) ayant reçu 10 mg/kg de pembrolizumab toutes les 3 semaines étaient similaires à ceux observés chez les patients qui ont reçu 2 mg/kg de pembrolizumab toutes les 3 semaines.

KEYNOTE-006 : Etude contrôlée chez des patients naïfs de traitement par ipilimumab atteints d'un mélanome

L'efficacité et la tolérance de pembrolizumab ont été étudiées dans KEYNOTE-006, une étude de phase III multicentrique, contrôlée, dans le traitement du mélanome avancé chez des patients naïfs d'ipilimumab. Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir pembrolizumab à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 (n = 279) ou 3 semaines (n = 277) ou ipilimumab (n = 278). Pour les patients atteints d'un mélanome présentant une mutation BRAF V600E, un traitement préalable par un inhibiteur de BRAF n'était pas requis.

Les patients étaient traités par pembrolizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients cliniquement stables avec une preuve initiale de progression de la maladie pouvaient rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Une évaluation du statut tumoral était réalisée à 12 semaines, puis toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 48 et ensuite toutes les 12 semaines.

Sur les 834 patients, 60 % étaient des hommes, 44 % étaient âgés ≥ 65 ans (l'âge médian était de 62 ans [18 - 89 ans]) et 98 % étaient de type caucasien. Soixante-cinq pourcent des patients présentaient un stade M1c, 9 % avaient un antécédent de métastases cérébrales, 66 % n'avaient reçu aucun traitement antérieur et 34 % avaient reçu un traitement antérieur. Trente-et-un pourcent avaient un statut de performance ECOG de 1, 69 % avaient un statut de performance ECOG de 0, et 32 % avaient des LDH élevées. Des mutations BRAF étaient rapportées chez 302 patients (36 %). Parmi les patients porteurs de tumeurs avec mutation BRAF, 139 (46 %) avaient reçu un traitement préalable par inhibiteur de BRAF.

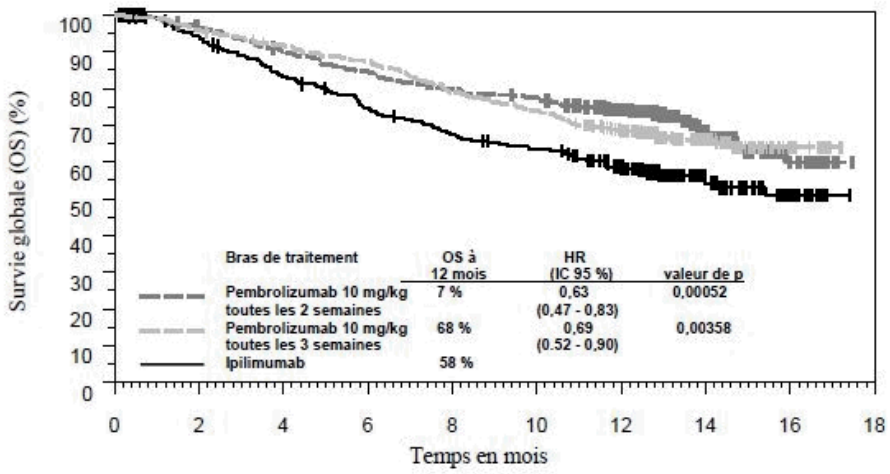
Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient l'OS et la PFS, par évaluation selon une revue clinico-radiologique (Integrated Radiology and Oncology Assessment, IRO) en utilisant les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Le tableau 5 résume les critères clés d'efficacité sur la base des données d'un rapport de résultats précoces. Les courbes de Kaplan-Meier sont représentées en Figures 2 et 3.

Tableau 5: Réponse à pembrolizumab à 10 mg/kg toutes les 2 ou toutes les 3 semaines chez les patients atteints de mélanome avancé, naïfs d'ipilimumab dans l'étude KEYNOTE-006*

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 277	Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines n = 279	Ipilimumab n=278
OS			
Nombre de patients avec évènement (%)	92 (33 %)	85 (30 %)	112 (40%)
Hazard ratio† (IC 95 %)	0,69 (0,52 – 0,90)	0,63 (0,47 – 0,83)	---
Valeur de p‡	0,00358	0,00052	---
Médiane en mois (IC 95%)	Non atteinte (ND, ND)	Non atteinte (ND, ND)	Non atteinte (13, ND)
PFS			
Nombre de patients avec évènement (%)	157 (57 %)	157 (56 %)	188 (68%)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,58 (0,47 – 0,72)	0,58 (0,46 – 0,72)	---
Valeur de p ‡	< 0,00001	< 0,00001	---
Médiane en mois (IC 95%)	4,1 (2,9 – 6,9)	5,5 (3,4 – 6,9)	2,8 (2,8 – 2,9)
Meilleure réponse globale			
ORR % (IC 95 %)	33 % (27 - 39)	34 % (28 - 40)	12 % (8 - 16)
Réponse complète %	6 %	5 %	1 %
Réponse partielle %	27 %	29 %	10 %

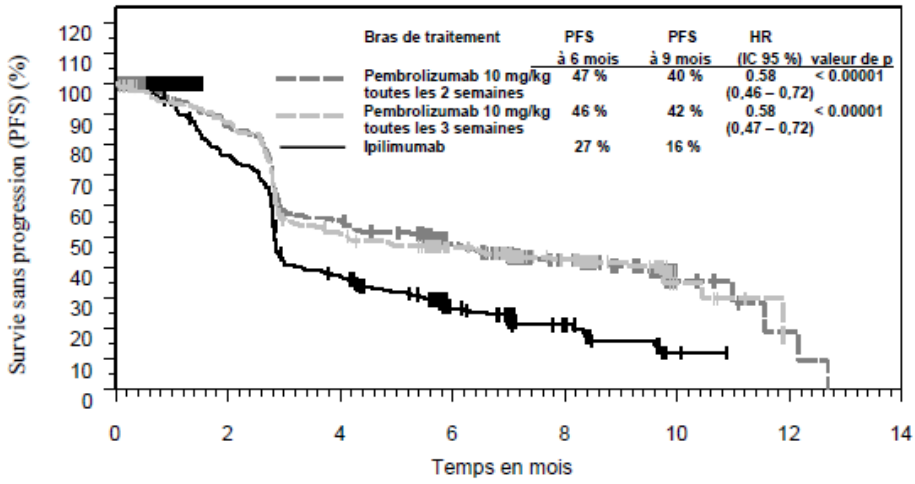
* Basé sur les données d'un rapport de résultats précoces
† Hazard ratio (pembrolizumab comparé à ipilimumab) sur la base du modèle « Cox proportional hazard » stratifié
‡ Sur la base du test de Log rank stratifié
ND = Non disponible

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE-006 (population en intention de traiter)



Nombre à risque										
Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines :	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines :	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Contrôle :	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

Figure 3 : Courbe de Kaplan Meier pour la survie sans progression par bras de traitement dans l'étude KEYNOTE–006 (population en intention de traiter)



Nombre à risque								
Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines :	279	231	147	98	49	7	2	0
Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines :	277	235	133	95	53	7	1	1
Contrôle :	278	186	88	42	18	2	0	0

Analyse des sous-populations

Statut de mutation BRAF

Une analyse en sous-groupes de l'étude KEYNOTE-002 a été réalisée chez les patients qui étaient BRAF de type sauvage (n = 415 ; 77 %) ou mutés BRAF avec un traitement BRAF préalable (n = 125 ; 23 %). Les hazard ratios de PFS (pembrolizumab toutes doses poolées [2 mg/kg ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines] vs chimiothérapie) étaient 0,51 (IC 95 % : 0,41 ; 0,65) pour les patients BRAF de type sauvage et 0,56 (IC 95 % : 0,37 ; 0,85) pour les patients mutés BRAF avec traitement BRAF préalable. Les hazard ratios de PFS pour pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines vs chimiothérapie étaient 0,51 (IC 95 % : 0,39 ; 0,67) pour les BRAF de type sauvage et 0,74 (IC 95 % : 0,46 ; 1,18) pour les patients mutés BRAF avec traitement BRAF préalable. Les hazard ratios de l'OS pour pembrolizumab toutes doses poolées vs chimiothérapie étaient 0,83 (0,60 ; 1,15) pour les patients BRAF de type sauvage et 0,82 (0,47 ; 1,43) pour les patients mutés BRAF avec traitement BRAF préalable. Les hazard ratios d'OS pour pembrolizumab à 2 mg/kg toutes les 3 semaines vs chimiothérapie étaient 0,80 (IC 95 % : 0,55 ; 1,18) pour les BRAF de type sauvage et 1,03 (IC 95 % : 0,55 ; 1,91) pour les patients mutés BRAF avec traitement BRAF préalable. L'ORR pour pembrolizumab toutes doses poolées et pembrolizumab à 2 mg/kg toutes les 3 semaines vs chimiothérapie était 27 % et 25% vs 6 % pour les patients BRAF de type sauvage, et 12 % et 9 % vs 0 % pour les patients mutés BRAF avec traitement BRAF préalable.

Une analyse en sous-groupes de l'étude KEYNOTE-006 a été réalisée chez les patients qui étaient BRAF de type sauvage (n = 525 ; 63 %), mutés BRAF sans traitement BRAF préalable (n = 163 ; 20 %) et mutés BRAF avec traitement BRAF préalable (n = 139 ; 17 %). Les hazard ratios de survie sans progression (PFS) (pembrolizumab toutes doses poolées [10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines] vs ipilimumab) étaient 0,57 (IC 95 % : 0,45 ; 0,73) pour les patients BRAF de type sauvage, 0,50 (IC 95 % : 0,32 ; 0,77) pour les patients mutés BRAF sans traitement BRAF préalable et 0,73 (IC 95 % : 0,48 ; 1,11) pour les patients mutés BRAF avec traitement BRAF préalable. Les hazard ratios de l'OS pour pembrolizumab toutes doses poolées vs ipilimumab étaient 0,61 (IC 95 % : 0,46 ; 0,82) pour les patients BRAF de type sauvage, 0,69 (IC 95 % : 0,33 ; 1,45) pour les patients mutés BRAF sans traitement BRAF préalable et 0,75 (IC 95 % : 0,45 ; 1,26) pour les patients mutés BRAF avec traitement BRAF préalable. L'ORR pour pembrolizumab toutes doses poolées vs ipilimumab était de 37 % vs 12 % pour les patients PD-L1 positifs, et 18 % vs 11 % pour les patients PD-L1 négatifs.

Statut PD-L1
Une analyse en sous-groupes de l'étude KEYNOTE-002 a été réalisée chez les patients PD-L1 positifs (proportion score d'Allred ≥ 2 représentant l'expression de PD-L1 sur la membrane de ≥ 1 % des cellules tumorales) vs PD-L1 négatifs (proportion score d'Allred de 0 ou 1). L'expression PD-L1 était testée rétrospectivement par un test investigationnel d'immunohistochimie avec l'anticorps anti-PDL1 22C3. Parmi les patients qui étaient évaluables pour l'expression PD-L1 (78 %), 69 % (n = 291) étaient PD-L1 positifs et 31 % (n = 130) étaient PD-L1 négatifs. Les hazard ratios de la PFS (pembrolizumab toutes doses poolées [2 mg/kg ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines] vs chimiothérapie) étaient 0,52 (IC 95 % : 0,39 ; 0,68) pour les patients PD-L1 positifs et 0,60 (IC 95 % : 0,38 ; 0,94) pour les patients PD-L1 négatifs. Les hazard ratios de la PFS pour pembrolizumab à 2 mg/kg toutes les 3 semaines vs chimiothérapie étaient 0,54 (IC 95 % : 0,39 ; 0,75) pour les patients PD-L1 positifs et 0,89 (IC 95 % : 0,53 ; 1,50) pour les patients PD-L1 négatifs. Les hazard ratios de l'OS pour pembrolizumab toutes doses poolées vs chimiothérapie étaient 0,82 (IC 95 % : 0,55 ; 1,23) pour les patients PD-L1 positifs et 0,77 (IC 95 % : 0,43 ; 1,37) pour les patients PD-L1 négatifs. Les hazard ratios de l'OS pour pembrolizumab à 2 mg/kg toutes les 3 semaines vs chimiothérapie étaient 0,93 (IC 95 % : 0,58 ; 1,49) pour les patients PD-L1 positifs et 1,19 (IC 95 % : 0,58 ; 2,46) pour les patients PD-L1 négatifs. L'ORR pour pembrolizumab toutes doses poolées et pembrolizumab à 2 mg/kg toutes les 3 semaines vs chimiothérapie était 26 % et 23 % vs 4 % pour les patients PD-L1 positifs, et 15 % et 11 % vs 8 % pour les patients PD-L1 négatifs.

Une analyse en sous-groupes de l'étude KEYNOTE-006 a été réalisée chez les patients PD-L1 positifs (n = 671 ; 80 %) vs PD-L1 négatifs (n = 150 ; 18 %). Parmi les patients qui étaient évaluables pour l'expression PD-L1 (98 %), 82 % étaient PD-L1 positifs et 18 % étaient PD-L1 négatifs. Les hazard ratios de la PFS (pembrolizumab toutes doses poolées [10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines] vs ipilimumab) étaient 0,53 (IC 95 % : 0,43 ; 0,65) pour les patients PD-L1 positifs et 0,73 (IC 95 % : 0,47 ; 1,11) pour les patients PD-L1 négatifs. Les hazard ratios de l'OS pour pembrolizumab toutes doses poolées vs ipilimumab étaient 0,56 (IC 95 % : 0,43 ; 0,73) pour les patients PD-L1 positifs et 0,95 (IC 95 % : 0,56 ; 1,62) pour les patients PD-L1 négatifs.

Mélanome oculaire
Chez 20 sujets atteints de mélanome oculaire inclus dans l'étude KEYNOTE-001, aucune réponse objective n'a été rapportée ; une maladie stable a été rapportée chez 6 patients.

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pembrolizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de toutes les maladies incluses dans la catégorie des néoplasmes malins (exceptés le système nerveux, les tissus hématopoïétiques et lymphoïdes) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de pembrolizumab a été étudiée chez 1 139 patients atteints de carcinome ou de mélanome métastatique ou non résécable ayant reçu des doses allant de 1 à 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines.

Absorption
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 de pembrolizumab à l'état d'équilibre est faible (~ 8,1 L ; coefficient de variation CV : 22 %). Pembrolizumab ne se lie pas aux protéines plasmatiques de manière spécifique, ce qui est prévisible pour un anticorps.

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

Élimination
La clairance systémique de pembrolizumab est d'environ 0,2 L/jour (CV : 41 %) et sa demi-vie terminale (t½) est d'environ 26 jours (CV : 43 %).

Linéarité/non-linéarité
L'exposition à pembrolizumab, exprimée par la concentration maximale (C_{max}) ou par l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps, a augmenté proportionnellement à la dose administrée, dans l'intervalle de doses utilisées pour la mesure de l'efficacité. Après administrations répétées, il a été montré que la clairance de pembrolizumab était indépendante du temps et son accumulation systémique était d'approximativement 2,1 fois lorsque le médicament était administré toutes les 3 semaines. Les concentrations de pembrolizumab proches de l'état d'équilibre étaient atteintes en 18 semaines ; la concentration minimale C_{min} moyenne à la semaine 18 était approximativement de 22 µg/mL à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines

Populations particulières
Les effets de diverses covariables sur la pharmacocinétique de pembrolizumab ont été évalués par une analyse pharmacocinétique de population. La clairance de pembrolizumab augmentait avec l'augmentation du poids corporel ; les différences d'exposition en résultant sont prises en compte de façon adéquate par une administration reposant sur une posologie définie en mg/kg. Les facteurs suivants n'ont pas montré d'effet cliniquement important sur la clairance de pembrolizumab : l'âge (de 15 à 94 ans), le sexe, une insuffisance rénale légère ou modérée, une insuffisance hépatique légère et la charge tumorale. L'effet de l'origine ethno-géographique n'a pas pu être évalué en raison du peu de données disponibles dans les groupes ethniques non-caucasiens.

Insuffisance rénale
L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance de pembrolizumab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée par rapport à des patients ayant une fonction rénale normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance de pembrolizumab n'a été mise en évidence entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et les patients ayant une fonction rénale normale. Pembrolizumab n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique
L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance de pembrolizumab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (selon les critères de dysfonction hépatique du US National Cancer Institute) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance de pembrolizumab n'a été mise en évidence entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et ceux ayant une fonction hépatique normale. Pembrolizumab n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

La tolérance de pembrolizumab a été évaluée dans des études de toxicité à doses répétées de 1 et 6 mois chez des singes Cynomolgus ayant reçu des doses IV de 6, 40 ou 200 mg/kg une fois par semaine dans l'étude de 1 mois et une fois toutes les deux semaines dans celle de 6 mois, suivie d'une période sans traitement de 4 mois. Aucun résultat toxicologique significatif n'a été observé et la dose sans effet toxique observable (« no observable adverse effect level » [NOAEL]) dans les deux études était ≥ 200 mg/kg, ce qui correspond à 19 fois l'exposition chez l'homme à la plus forte dose testée cliniquement (10 mg/kg).

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec pembrolizumab. On estime que la voie anti PD-1/PD-L1 est impliquée dans le maintien de la tolérance au fœtus pendant la grossesse. Il a été montré que le blocage de la signalisation de PD-L1 dans des modèles murins de grossesse induit une modification de la tolérance au fœtus et conduit à une augmentation des pertes fœtales. Ces résultats indiquent que l'administration de KEYTRUDA pendant la grossesse pourrait entraîner des effets nocifs pour le fœtus y compris une augmentation des taux d'avortements ou de mortinatalité.

Aucune étude de fertilité n'a été conduite avec pembrolizumab. Dans des études de toxicité à doses répétées de 1 et 6 mois chez des singes, aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été constaté ; cependant, de nombreux animaux dans ces études n'étaient pas sexuellement matures.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Saccharose
Polysorbate-80

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments excepté ceux mentionnés en rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
18 mois

Après reconstitution
La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée et diluée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Ne pas congeler la solution reconstituée ou diluée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les conditions et les durées de conservation en cours d'utilisation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas être supérieures à 24 heures au total. Cette durée de 24 heures peut inclure jusqu'à 6 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous) ; toute durée supplémentaire de stockage doit se faire entre 2 et 8°C. En cas de réfrigération, laisser les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation après reconstitution ou dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon en verre de type I de 15 mL contenant 50 mg de pembrolizumab, avec un bouchon gris en bromobutyle et un opercule amovible en aluminium avec un capuchon flip-off de couleur avocat.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation et administration
- Avant la reconstitution, le flacon de poudre lyophilisée peut être conservée non réfrigérée (températures à 25°C ou en dessous) jusqu'à 24 heures.
- Ajoutez de manière aseptique 2,3 mL d'eau pour préparation injectable pour préparer une solution de KEYTRUDA à 25 mg/mL (pH 5,2-5,8).
- Pour éviter la formation de mousse, versez l'eau le long des parois du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée.

- Remuez lentement le flacon afin de permettre la reconstitution de la poudre lyophilisée. Attendez jusqu'à 5 minutes pour que les bulles disparaissent. N'agitez pas le flacon.
- Avant administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'un jaunissement. KEYTRUDA, une fois reconstitué, est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Jetez le flacon si des particules visibles sont observées.
- Retirez le volume nécessaire, jusqu'à 2 mL (50 mg) de KEYTRUDA et transférez-le dans une poche de perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium 0,9 % ou du glucose 5 % pour préparer une solution diluée avec une concentration finale comprise entre 1 et 10 mg/mL. Mélangez la solution diluée en la renversant doucement.
- La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée et diluée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Ne pas congeler la solution reconstituée ou diluée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les conditions et les durées de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas être supérieures à 24 heures au total. Cette durée de 24 heures peut inclure jusqu'à 6 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous) ; toute durée supplémentaire de stockage doit se faire entre 2 et 8°C. En cas de réfrigération, laissez les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation. Administrez la solution pour perfusion par voie intraveineuse sur 30 minutes en utilisant un filtre en ligne ou additionnel, stérile, non pyrogène, à faible taux d'adsorption des protéines de 0,2 à 5 µm.
- Ne pas co-administrer d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- KEYTRUDA est à usage unique. Jetez tout contenu non utilisé restant dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1024/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

MedImmune, LLC Frederick Manufacturing Center (FMC)
633/636/660 Research Court Frederick
MD 21703-8619, Etats-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30, Heist-op-den-Berg
B-2220, Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et les interventions requises telles que décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant la commercialisation de KEYRUDA, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit obtenir dans chaque Etat Membre l'accord de l'Autorité Nationale Compétente sur le contenu et le format du

programme d'éducation, y compris le mode de communication, les modalités de distribution, et tout autre aspect de ce programme.

Le programme d'éducation vise à améliorer la connaissance :
- des potentiels effets indésirables d'origine immunologique
- des potentielles réactions liées à la perfusion

associés à l'utilisation de KEYTRUDA, la façon de les prendre en charge et la façon d'améliorer la connaissance des patients et/ou de leurs soignants sur les signes et symptômes pertinents permettant la détection/identification précoce de ces effets indésirables.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer dans chaque Etat Membre où KEYTRUDA est commercialisé que tous les professionnels de santé et patients/soignants susceptibles de prescrire et d'utiliser KEYTRUDA ont accès/disposent des documents d'éducation suivants :
- Documentation d'éducation pour le médecin
- Documentation d'éducation pour le patient

La **documentation d'éducation pour le médecin** doit contenir :
- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- La Brochure de questions fréquemment posées (FAQ) destinée aux professionnels de santé

La brochure FAQ destinée aux Professionnels de Santé doit contenir les éléments clés suivants :
- Liste des effets indésirables d'origine immunologique importants et leurs symptômes y compris les précautions à prendre et les traitements, comme mentionnés en rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) :
    - Hypophysite d'origine immunologique (y compris un hypopituitarisme et une insuffisance surrénalienne secondaire)
    - Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
    - Troubles thyroïdiens d'origine immunologique (y compris hypothyroïdie et hyperthyroïdie)
    - Uvéite d'origine immunologique
    - Colite d'origine immunologique
    - Pancréatite d'origine immunologique
    - Hépatite d'origine immunologique
    - Diabète de type I d'origine immunologique
    - Myosite d'origine immunologique
    - Néphrite d'origine immunologique
    - Réactions cutanées sévères d'origine immunologique
    - Réactions liées à la perfusion d'origine immunologique
- Détails sur la façon de minimiser les problèmes de tolérance par une surveillance et une prise en charge appropriées
- Rappel de la nécessité de distribuer la Brochure d'information destinée aux patients et la Carte de signalement patient.

Le **matériel d'éducation pour le patient** doit contenir :
- La Brochure d'information destinée aux patients
- La Carte de signalement patient

La Brochure d'information destinée aux patients et la Carte de signalement patient doivent contenir les éléments clés suivants :
- Description des principaux signes et symptômes des effets indésirables d'origine immunologique et importance de les communiquer immédiatement à leur médecin traitant si ces symptômes surviennent
- L'importance de ne pas essayer de traiter soi-même les symptômes sans consulter d'abord leur professionnel de santé
- L'importance de porter sur soi en permanence la Carte de signalement patient, et de la montrer lors de toute visite médicale à un professionnel de santé autre que le prescripteur (par exemple, des professionnels de santé intervenant en urgence). La Carte de signalement rappelle aux patients les symptômes clés qui doivent être rapportés immédiatement au médecin ou à l'infirmier/ère. Il contient

également un champ libre pour faire figurer les coordonnées du médecin, et un champ pour alerter les autres médecins que le patient est traité par KEYTRUDA.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	**Date**
1. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : le titulaire d'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude P002 : Étude randomisée de phase II portant sur le MK-3475 versus chimiothérapie chez des patients atteints de mélanome de stade avancé – Rapport final de l'étude	1er trimestre 2017
2. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : le titulaire d'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude P006 : Etude de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée, à trois bras, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de deux schémas posologiques du MK-3475 comparé à ipilimumab chez des patients atteints de mélanome de stade avancé – Rapport final de l'étude	1er trimestre 2017
3. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Pour confirmer le bénéfice chez les sous-groupes de patients mutés BRAF V600 et PD-L1 négatifs à la dose recommandée, le titulaire d'AMM doit fournir des analyses mises à jour des études P001 et P002 : • Mise à jour de l'analyse finale de l'étude P002 pour les données d'efficacité dans les sous-groupes comparant 2 vs 10 mg/kg toutes les 3 semaines • Données d'efficacité dans les sous-groupes comparant 2 vs 10 mg/kg toutes les 3 semaines de l'étude P001, en utilisant les données collectées à la date du 18 octobre 2014 pour les Parties B2 et D de l'étude P001, en fonction de la dose.	1er trimestre 2017 3ème trimestre 2015
4. La valeur des biomarqueurs pour prédire l'efficacité de pembrolizumab doit être davantage explorée, en particulier : Bien que le statut PD-L1 soit prédictif d'une réponse chez les patients atteints de mélanome avancé, des réponses durables ont été observées chez des patients PD-L1 négatifs. Des biomarqueurs autres que le statut d'expression PD-L1 par IHC (par exemple PD-L2, signature ARN, etc.), prédictifs de l'efficacité de pembrolizumab, doivent être investigués ensemble avec davantage d'information sur les modalités d'expressions de PD-L1 obtenues dans les études en cours dans le mélanome (P001, P002 et P006) : • Comparaison entre tissus archivés et tissus nouvellement obtenus pour le marquage par IHC PD-L1 • Comparaison de l'IHC PD-L1 des tissus tumoraux entre pré- et post-traitement • Données sur la signature génétique par Nanostring ARN • Marquage IHC pour PD-L2 • Données sur le profil ARN et protéomique du sérum • Données sur le profil immunocellulaire (sang périphérique)	1er trimestre 2017

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEYTRUDA 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pembrolizumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 50 mg de pembrolizumab. Après reconstitution, 1 mL de solution contient 25 mg de pembrolizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate-80, saccharose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Les flacons reconstitués et/ou les poches diluées pour voie intraveineuse peuvent être conservés au réfrigérateur (2°C - 8°C) pour une durée cumulée allant jusqu'à 24 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C).

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1024/001 (1 flacon)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

KEYTRUDA 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pembrolizumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice: Information du patient

KEYTRUDA 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
pembrolizumab

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Il est important que vous gardiez la Carte de Signalement avec vous pendant le traitement.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que KEYTRUDA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir KEYTRUDA
3. Comment utiliser KEYTRUDA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver KEYTRUDA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que KEYTRUDA et dans quel cas est-il utilisé ?

KEYTRUDA contient la substance active pembrolizumab, une protéine qui fonctionne en aidant votre système immunitaire à combattre votre cancer.

KEYTRUDA est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer de la peau appelé mélanome qui s'est étendu ou qui ne peut pas être enlevé par chirurgie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir KEYTRUDA ?

Vous ne devez pas recevoir KEYTRUDA :
- si vous êtes allergique à pembrolizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »). Adressez-vous à votre médecin si vous n'êtes pas sûr.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir KEYTRUDA.

Avant de recevoir KEYTRUDA, informez votre médecin si vous :
- avez une maladie autoimmune (une maladie dans laquelle votre corps attaque ses propres cellules)
- avez une pneumonie ou une inflammation de vos poumons (appelée pneumopathie inflammatoire)
- avez déjà reçu ipilimumab, un autre médicament pour traiter le mélanome et avez eu des effets indésirables graves à cause de ce médicament
- avez eu une réaction allergique à d'autres traitements par anticorps monoclonal
- avez ou avez eu une infection virale chronique du foie, y compris une hépatite B (VHB) ou une hépatite C (VHC)
- avez une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)

- avez une lésion du foie ou avez eu une greffe du foie
- avez une lésion du rein ou avez eu une greffe du rein

En prenant KEYTRUDA, vous pouvez avoir certains effets indésirables graves.
Si vous présentez l'un des symptômes suivants, veuillez appeler ou consulter immédiatement votre médecin. Votre médecin peut vous donner d'autres médicaments pour éviter des complications plus sévères et diminuer vos symptômes. Votre médecin peut supprimer la dose suivante de KEYTRUDA ou arrêter votre traitement par KEYTRUDA.

- inflammation des poumons : les signes et symptômes peuvent inclure un essoufflement, des douleurs thoraciques ou une toux
- inflammation des intestins : les signes et symptômes peuvent inclure des diarrhées ou des selles plus fréquentes qu'habituellement, des selles noires, goudronneuses, collantes ou des selles présentant du sang ou du mucus, des douleurs sévères/une sensibilité au ventre, des nausées, des vomissements
- inflammation du foie : les signes et symptômes peuvent inclure des nausées ou des vomissements, la sensation de manque d'appétit, des douleurs au côté droit du ventre, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, des urines foncées, des saignements ou des bleus apparaissant plus facilement que d'habitude
- inflammation des reins : les signes et symptômes peuvent inclure des changements dans la quantité ou la couleur de votre urine
- inflammation des glandes hormonales (en particulier de la thyroïde, de l'hypophyse et de la glande surrénale) : les signes et symptômes peuvent inclure des battements rapides du cœur, une perte de poids, une augmentation de la transpiration, une prise de poids, une chute des cheveux, une sensation de froid, une constipation, une voix plus grave, des douleurs musculaires, des vertiges ou des malaises, des maux de tête persistants ou un mal de tête inhabituel
- diabète de type 1 : les signes et symptômes peuvent inclure une sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, un besoin d'uriner plus fréquent, ou une perte de poids
- inflammation des yeux : les signes et symptômes peuvent inclure une modification de la vue
- inflammation des muscles : les signes et symptômes peuvent inclure une douleur ou une faiblesse musculaire
- inflammation du pancréas : les signes et symptômes peuvent inclure une douleur abdominale, des nausées et vomissements
- inflammation de la peau : les signes et symptômes peuvent inclure un rash
- réactions à la perfusion : les signes et symptômes peuvent inclure un essoufflement, une démangeaison ou un rash, des vertiges ou de la fièvre

Enfants et adolescents
KEYTRUDA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et KEYTRUDA
Informez votre médecin :

- Si vous prenez d'autres médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire. Ceux-ci peuvent être par exemple des corticostéroïdes, comme la prednisone. Ces médicaments peuvent interférer avec l'effet de KEYTRUDA. Cependant, une fois que vous êtes traité par KEYTRUDA, votre médecin peut vous donner des corticostéroïdes pour réduire les effets indésirables que vous pouvez avoir avec KEYTRUDA.
- Si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse

- Vous ne devez pas utiliser KEYTRUDA si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin le recommande spécifiquement.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'avoir un bébé, informez votre médecin.
- KEYTRUDA peut être nocif pour l'enfant à naître ou provoquer son décès.
- Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par KEYTRUDA et pendant au moins 4 mois après la dernière injection.

Allaitement
- Si vous allaitez, informez votre médecin.
- N'allaitez pas pendant votre traitement par KEYTRUDA.
- On ne sait pas si KEYTRUDA passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines après l'administration de KEYTRUDA, sauf si vous êtes certain de vous sentir bien. Les sensations de fatigue et de faiblesse sont des effets indésirables très fréquents lors du traitement par KEYTRUDA. Cela peut affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

3. Comment utiliser KEYTRUDA ?

KEYTRUDA vous sera administré en milieu hospitalier sous la surveillance d'un médecin expérimenté.
- Votre médecin vous administrera KEYTRUDA par perfusion dans votre veine (IV) sur une durée d'environ 30 minutes, toutes les 3 semaines.
- Votre médecin décidera du nombre d'administrations dont vous avez besoin.

Quelle quantité de KEYTRUDA vous sera administrée ?
La dose recommandée est de 2 mg de pembrolizumab par kilogramme de poids corporel.

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir KEYTRUDA
- Appelez immédiatement votre médecin pour convenir d'un nouveau rendez-vous.
- Il est très important que vous ne manquiez pas une administration de ce médicament.

Si vous arrêtez de recevoir KEYTRUDA
Arrêter votre traitement peut stopper l'effet du médicament. N'interrompez pas le traitement par KEYTRUDA, sauf si vous en avez discuté avec votre médecin.
Si vous avez d'autres questions sur votre traitement, demandez à votre médecin.

Vous trouverez également ces informations dans la Carte de Signalement Patient qui vous a été remise par votre médecin. Il est important que vous conserviez cette Carte de Signalement et que vous la montriez à votre partenaire ou au personnel soignant.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En prenant KEYTRUDA, vous pouvez avoir des effets indésirables graves. Voir la rubrique 2.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)
- diarrhées ; nausées
- démangeaisons ; éruption cutanée
- douleur articulaire
- sensation de fatigue

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- diminution du nombre de plaquettes (saignements ou bleus apparaissant plus facilement)
- sensation d'une baisse d'appétit ; perte de poids ; modification du goût
- déshydratation ; bouche sèche
- mal de tête
- sensation de picotement, d'engourdissement
- faiblesse de vos mains ou pieds

- œil sec
- étourdissements ou sensation de vertige
- bouffées de chaleur
- toux ; essoufflement
- ballonnements ; douleurs au ventre ; constipation ; vomissement
- perte de cheveux ; plaques de peau ayant perdu leur couleur ; peau sèche ; démangeaison de la peau ; transpiration excessive
- éruptions cutanées rouges et en relief, parfois avec des boutons, pouvant inclure une large desquamation de la peau
- douleur des articulations avec gonflement ; douleur du dos ; spasmes musculaires ; faiblesse, douleur, raideur, sensibilité musculaire ; douleur des bras ou des jambes
- fatigue ou faiblesse inhabituelles ; frissons ; maladie pseudo-grippale ; fièvre
- gonflement des bras ou des jambes
- inflammation des membranes muqueuses (par exemple muqueuses de la bouche ou de la gorge)
- diminution du nombre de globules rouges du sang
- augmentation des taux sanguins d'enzymes du foie
- inflammation des poumons ou des intestins ; problèmes au niveau des glandes dont la thyroïde et l'hypophyse
- réaction liée à la perfusion du médicament

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- inflammation du foie, des reins, du pancréas ou des yeux
- diabète de type 1
- conjonctivite ; zona ; infection fongique ; infection des voies urinaires ; herpès de la bouche ; infection de la racine des cheveux
- tests sanguins anormaux
- sensation de confusion ; troubles du sommeil ; sensation d'anxiété ; diminution de la libido ; dépression
- diminution des sensations ou de la sensibilité ; diminution de la sensation dans les bras ou les jambes ; syndrome des jambes sans repos ; perte de mémoire ; tremblements ; troubles de l'attention ; augmentation de la sensibilité ; engourdissement, picotements et changement de couleur des doigts et des orteils quand ils sont exposés au froid ; intolérance à la température ; difficulté à marcher
- douleurs, irritation, démangeaison ou rougeur des yeux; baisse de l'acuité visuelle ou vision trouble ; changement de la vision ; augmentation des larmes ; décoloration des cils ; sensibilité désagréable à la lumière
- liquide autour du cœur ; battements cardiaques irréguliers ; pression sanguine faible
- problèmes avec votre voix ; sifflement ; saignement de nez ; nez qui coule de façon excessive ; éternuements ; gonflement du visage
- difficultés pour avaler ; douleur à la bouche ; toux avec sang ; hémorroïdes ; problèmes de dents ; flatulence ; ulcère de la bouche ; inflammation des lèvres
- voie biliaire bloquée
- rougeur, gonflement et/ou douleur à la paume des mains et/ou à la plante des pieds ; problèmes de peau de type acné ; changement de couleur des cheveux ; petites bosses ou boutons ou lésions cutanés ; augmentation de la sensibilité de la peau au soleil ; épaississement de la peau, parfois squameuse ; grosseur cutanée, boutons rouges, sensibles, sous la peau, provoqués par une inflammation ; changement dans la pousse des cheveux
- douleur tumorale ; douleur osseuse ; douleur du cou ; douleur à la mâchoire
- insuffisance rénale ; difficultés à uriner
- douleur pelvienne ; troubles de l'érection ; règles abondantes

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver KEYTRUDA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée et diluée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Ne pas congeler la solution reconstituée ou diluée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les conditions et les durées de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas être supérieures à 24 heures au total. Cette durée de 24 heures peut inclure jusqu'à 6 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous) ; toute durée supplémentaire de stockage doit se faire entre 2 et 8°C.

Ne pas conserver de fraction non utilisée de la solution pour perfusion en vue de la réutiliser. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient KEYTRUDA
La substance active est pembrolizumab. Chaque flacon contient 50 mg de pembrolizumab.

Après reconstitution, 1 mL de solution contient 25 mg de pembrolizumab.

Les autres composants sont la L-histidine, le chlorhydrate de L-histidine monohydraté, le saccharose et le polysorbate-80.

Qu'est-ce que KEYTRUDA et contenu de l'emballage extérieur
KEYTRUDA est une poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé.
Il est disponible en boîte contenant 1 flacon en verre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

Fabricant
Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Préparation et administration
- Avant la reconstitution, le flacon de poudre lyophilisée peut être conservée non réfrigérée (températures à 25°C ou en dessous) jusqu'à 24 heures.
- Ajoutez de manière aseptique 2,3 mL d'eau pour préparation injectable pour préparer une solution de KEYTRUDA à 25 mg/mL (pH 5,2-5,8).
- Pour éviter la formation de mousse, versez l'eau le long des parois du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée.
- Remuez lentement le flacon afin de permettre la reconstitution de la poudre lyophilisée. Attendez jusqu'à 5 minutes pour que les bulles disparaissent. N'agitez pas le flacon.
- Avant administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une décoloration. KEYTRUDA, une fois reconstitué, est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Jetez le flacon si des particules visibles sont observées.
- Retirez le volume nécessaire, jusqu'à 2 mL (50 mg) de KEYTRUDA et transférez-le dans une poche de perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium 0.9 % ou du glucose 5 % pour préparer une solution diluée avec une concentration finale de 1 à 10 mg/mL. Mélangez la solution diluée en la renversant doucement.
- La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée et diluée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Ne pas congeler la solution reconstituée ou diluée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les conditions et les durées de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas être supérieures à 24 heures au total. Cette durée de 24 heures peut inclure jusqu'à 6 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous) ; toute durée supplémentaire de stockage doit se faire entre 2 et 8°C. En cas de réfrigération, laissez les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation. Administrez la solution pour perfusion par voie intraveineuse sur 30 minutes en utilisant un

filtre en ligne ou additionnel, stérile, non pyrogène, à faible taux d'adsorption des protéines 0,2 à 5 µm.

- Ne pas co-administrer d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- KEYTRUDA est à usage unique. Jetez tout contenu non utilisé restant dans le flacon.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale.