

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par

KEYTRUDA® (PEMBROLIZUMAB)

dans le

**TRAITEMENT ADJUVANT DES PATIENTS ADULTES ATTEINT D'UN
MELANOME DE STADE III APRES RESECTION COMPLETE**

Juillet 2018

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>MSD France</p> <p>34, avenue Léonard de Vinci 92400 Courbevoie</p> <p>Tél : 01 80 46 40 00 Fax : 01 80 46 40 01</p>
--	---

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription hors AMM d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

1. KEYTRUDA® (Pembrolizumab)

Deux présentations de KEYTRUDA® sont commercialisées en France :

- KEYTRUDA® 50mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
- KEYTRUDA® 25mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Le 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.

Il est autorisé en Europe depuis le 17 juillet 2015 et est commercialisé en France depuis le 14 septembre 2015.

Dans le cadre de son AMM (cf. résumé des caractéristiques du produit (RCP) disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>), KEYTRUDA® est indiqué :

- *en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résectable ou métastatique).*
- *en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.*
- *en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA®.*
- *en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.*
- *en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).*
- *en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 (voir rubrique 5.1).*

Dans le cadre de son AMM, KEYTRUDA® est en France réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.

A ce titre, KEYTRUDA® fait l'objet d'un plan de gestion de risque européen (voir site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique Médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques) ainsi qu'un suivi national de pharmacovigilance. Ce plan de gestion des risques comprend :

- la documentation d'éducation pour le médecin, qui contient la Brochure de questions fréquemment posées (FAQ) destinée aux professionnels de santé
- le matériel d'éducation pour le patient, qui contient la Brochure d'information destinée aux patients et la Carte de signalement patient.

Ces documents additionnels de minimisation du risque sont remis par le laboratoire aux professionnels de santé concernés durant la RTU.

2. KEYTRUDA® DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DU MELANOME

L'ANSM a élaboré, en concertation avec MSD France, une RTU visant à sécuriser l'utilisation de KEYTRUDA® dans le traitement adjuvant des patients adultes atteint d'un mélanome de stade III après résection complète.

Sur la base des données scientifiques d'efficacité et de tolérance disponibles, le rapport bénéfice / risque de KEYTRUDA® est présumé favorable dans le traitement adjuvant du mélanome chez les adultes présentant une atteinte ganglionnaire et ayant subi une résection complète. (voir justification, Annexe III).

Hormis l'indication et la durée de traitement, le mode d'utilisation de KEYTRUDA® dans le cadre de cette RTU est identique à celui de l'AMM, notamment la posologie, les contre-indications, les mises en gardes et précautions d'emploi, la méthode d'administration, et les événements indésirables.

En plus du présent protocole, il est donc impératif pour le médecin prescrivant le KEYTRUDA® dans le contexte de cette RTU :

- D'avoir pris complètement connaissance du résumé des caractéristiques du produit (voir <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)
- De respecter les modalités de suivi pour les patients traités dans indication, décrite à l'annexe I
- De s'engager à lire la note d'information à l'annexe IV et de la remettre au patient avant toute prescription

Indication de la RTU :

Traitement adjuvant des patients adultes atteint d'un mélanome de stade III après résection complète.

Posologie :

La dose recommandée de KEYTRUDA® est de 200 mg, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines. Les patients doivent être traités par KEYTRUDA® pour une durée de 1 an, à moins qu'une récurrence de la maladie ou qu'une toxicité inacceptable ne survienne avant.

Conditions de prescription et de délivrance :

Dans le cadre de la RTU, KEYTRUDA® est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.

ANNEXES

ANNEXE I : Modalités de suivi des patients traités et de recueil des données

ANNEXE II : Contenu des formulaires de suivi médical à remplir par les prescripteurs dans le formulaire de collecte de données informatisé

Fiche d'initiation du traitement

Formulaire de suivi (tous les 3 mois)

Formulaire d'arrêt du traitement

ANNEXE III : Argumentaire et références bibliographiques

ANNEXE IV : Note d'information à l'attention des patients

ANNEXE V : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

ANNEXE VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU

ANNEXE I

1. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Le médecin prescripteur doit compléter la fiche d'initiation, de suivi et d'arrêt (cf Annexe II). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication de la RTU et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par KEYTRUDA® (pembrolizumab) pour l'indication visée par la RTU avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis dans le cadre de la RTU.

Visite J1 : Fiche d'initiation

Si le patient répond aux critères de prescription de KEYTRUDA® lors de cette visite, le médecin prescripteur:

- vérifie l'absence de contre-indications au traitement (se référer au RCP de l'AMM),
- vérifie les mises en garde spéciales et précautions d'emploi (se référer au RCP de l'AMM), informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désigné) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désigné) la note d'information du patient (voir annexe IV ainsi que la brochure patient et la carte d'alerte du patient),
- informe le médecin traitant du patient si possible,
- remplit le formulaire d'initiation du traitement (voir annexe II),
- porte sur l'ordonnance la mention: "Prescription sous RTU"
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Visites de suivi

Pendant le traitement, le médecin prescripteur doit reporter les données de suivi de son patient conformément à la méthodologie stipulée dans les formulaires de suivi (voir annexe II).

En cas de survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le prescripteur le déclare dès que possible (cf modalités de déclaration des effets indésirables en Annexe V).

Arrêt du traitement

En cas d'arrêt de traitement, le prescripteur le déclare en utilisant le formulaire d'arrêt du traitement (voir annexe II) et indique la raison de cet arrêt.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, une déclaration d'effet indésirable est également remplie par le prescripteur.

2. MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Les données pour les patients suivis dans le cadre de cette RTU seront saisies par le médecin prescripteur dans un formulaire informatisé de collecte de données accessible via une connexion internet sécurisée (avec login et mot de passe) sur le portail eCRF dédié suivant : *adresse à préciser ultérieurement*

En cas de difficultés ou d'impossibilité de connexion au portail, les formulaires d'initiation et de suivi pourraient exceptionnellement être complétés sous format papier et adressés à :

InAdvans – RTU MSD – 8 rue de l'Arcade, 75008, Paris
Adresse email : rtumsd-keytrudamelanome@inadvans.com
Fax : 01 84 10 84 31

Les données collectées par le prescripteur dans le cadre de cette RTU sont nécessaires pour améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité du traitement dans l'indication de la RTU et assurer au mieux la sécurité des patients. La saisie des données par les professionnels de santé est donc fortement recommandée.

Ces données feront l'objet de rapports périodiques semestriels élaborés par MSD France et transmis à l'ANSM. Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : www.ansm.sante.fr. Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel dans le cadre de la présente RTU répondent aux conditions fixées par l'autorisation unique AU-041 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur. **Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.**

ANNEXE II

FORMULAIRES DE RECUEIL DES DONNES

Fiche d'initiation du traitement

Formulaire de suivi (tous les 3 mois)

Formulaire d'arrêt du traitement

Fiche d'Initiation

RTU KEYTRUDA® (Pembrolizumab)	
Traitement adjuvant des patients adultes atteint d'un mélanome de stade III après résection complète	
Fiche d'initiation (<i>initiation de traitement ou traitement déjà en cours</i>)	
Initiales patient : _ _ _ _ _ _ _ _ <div style="text-align: center; font-size: small;">Nom Prénom</div>	Numéro Patient Attribué : _ _ _ _ _

Date de la visite : |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|_|_|_|_|

INFORMATIONS SUR PATIENT :

Date de naissance : |_|_|_|_| |_|_|_|_|_| (mois/année)

Sexe : Masculin Féminin Taille : |_|_|_|_| cm Poids : |_|_|_|_| kg

HISTOIRE DE LA MALADIE

Date du diagnostic initial: __ / __ / ____ Mutation BRAF : oui non Inconnu

Date de récurrence ganglionnaire (*si différente de la date de diagnostic*) : __ / __ / ____

Statut ECOG : 0 1 2 3 4

Stade AJCC : Stade IIIA Stade IIIB Stade IIIC Stade IIID

- Indice de Breslow _ _ _ _ _
- Ganglion sentinelle positif : oui non
- Nombre de ganglions lymphatiques positifs _ _ _ _ _
- Dissection complète des ganglions lymphatiques : oui non
- Ulcération : oui non
- Index mitotique : ___/mm²

Localisation : Cutanée Muqueuse Oculaire Indéterminée
 Autre :

Traitements chirurgicaux du mélanome :

Date de la chirurgie |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|_|_|_|_|

Historique thérapeutique:

Traitement précédent par interféron alpha/ interféron alpha pégylé : oui non

Si oui : faibles doses protocole Kirkwood autre

Traitement précédent par radiothérapie : oui non

Si oui : récurrence dans le champ d'irradiation hors champ d'irradiation

Antécédents médicaux à l'initiation du traitement :

Antécédents significatifs : Oui Non

Si oui :

Cardiaques : Oui non

Pulmonaires : Oui non

Hépatiques : Oui non

Rénaux : Oui non

Endocrinopathies : Oui non

Digestifs : Oui non

Autres : (préciser) _____

A REALISER AVANT L'INSTAURATION DU TRAITEMENT PAR KEYTRUDA®

Examens Paracliniques :

Un bilan radiologique doit être réalisé avant l'initiation du traitement et est recommandé ensuite tous les 3 mois.

Bilan Biologique :

Un bilan biologique doit être effectué avant l'initiation du traitement puis toutes les 6 semaines

- ✓ Bilan hématologique
- ✓ Bilan hépatique
- ✓ Bilan thyroïdien
- ✓ Bilan rénal

Traitement par KEYTRUDA®

La posologie de KEYTRUDA® est de 200 mg toutes les 3 semaines.

Date prévue de début de traitement :/...../.....

Le traitement débute dans le cadre de la RTU Oui Non

Le traitement a débuté avant l'entrée du patient dans la RTU Oui* Non

*si oui, date de la 1^{ère} administration de KEYTRUDA®: __ / __ / ____

Fiche de suivi du traitement

Fiche d'arrêt définitif du traitement

ANNEXE II

Argumentaire pour l'utilisation de Médicament dans le traitement adjuvant du mélanome avec atteinte ganglionnaire après résection complète chez l'adulte

Plus de 9 000 nouveaux cas de mélanome sont diagnostiqués chaque année en France. Traité à temps, ce cancer de la peau peut généralement être guéri, d'où l'importance du dépistage.

Dans 25% des cas le mélanome est découvert à un stade avancé, dans ce cas, l'espérance de vie n'est en moyenne que de quelques mois. (cf. INCa 2011)

Si les formes diagnostiquées précocement sont de bon pronostic et généralement guéries par la chirurgie, les formes évoluées et notamment les formes métastatiques sont de pronostic redoutable. Le traitement du mélanome primaire et de la maladie locorégionale repose sur l'exérèse chirurgicale. Le risque de récurrence après une chirurgie est évalué en se basant sur la classification TNM, celle-ci prend en compte l'épaisseur et l'ulcération de la tumeur ainsi que l'atteinte ganglionnaire. (Réf. 1,2).

Pour la plupart des patients atteints d'un mélanome de stade III, La chirurgie seule est insuffisante pour obtenir un traitement curatif. Ainsi, un traitement adjuvant systémique a été étudié au cours des dernières décennies chez des patients à haut risque de récurrence, avec des agents cytostatiques et / ou des immuno-modulateurs, ces traitements n'ont pas montré de bénéfice clinique clair en particulier en termes de survie (Réf. 3).

Les inhibiteurs de PD1 (Pembrolizumab et Nivolumab) ont démontrés un bénéfice sur la survie sans progression et la survie globale chez les patients atteints de mélanome avancé ou métastatique. (Réf. 4,5).

En 2017, l'association Dabrafenib-Trametinib et Nivolumab ont montré un bénéfice sur la survie sans récurrence dans le mélanome réséqué, respectivement chez les patients de stade III porteurs de mutation BRAF, (Réf. 6) et chez les patients de stade III et IV BRAF-muté et BRAF-type sauvage, (Réf. 7).

En 2018, les résultats avec Pembrolizumab de l'essai (EORTC1325 / KEYNOTE 054) ont été publiés dans le NEJM, il s'agit d'un essai de phase III randomisé, en double aveugle, évaluant Pembrolizumab à 200mg toutes les 3 semaines versus placebo, en traitement adjuvant pour les patients ayant un mélanome de stade III à haut risque après résection (Réf. 8). Les patients ont reçu un total de 18 doses (approximativement un an) ou jusqu'à récurrence de la maladie ou toxicité inacceptable.

Après un suivi médian de 15 mois, la survie sans récurrence est significativement plus longue avec Pembrolizumab que le placebo dans la population totale en intention de traiter. Le taux de survie sans récurrence à un an est de 75,4% vs. 61,0% pour le groupe placebo avec un HR 0,57 (IC 98,4%, 0,43 à 0,74; P <0,001).

Les effets indésirables de tout grade considérés comme reliés au traitement sont survenus chez 396 patients (77,8%) dans le bras pembrolizumab et chez 332 patients (66,1%) dans le bras placebo. Les taux de fatigue ou asthénie et de diarrhée étaient similaires dans les deux bras. Les effets indésirables d'origine immunologique relativement fréquents avec Pembrolizumab étaient hypothyroïdies (14.3%), hyperthyroïdies (10.2%), pneumopathies (3.3%), et sarcoïdoses (1.4%), avec une majorité d'effets de grade 1 ou 2. Les effets indésirables de grades 3 à 5 liés au traitement ont été rapportés chez 14,7% des patients du groupe Pembrolizumab et chez 3,4% des patients du groupe placebo. Il y a eu un décès lié au traitement dû à une myosite dans le groupe pembrolizumab (Réf. 8).

En conclusion, Pembrolizumab à 200mg toutes les trois semaines en traitement adjuvant des patients ayant un mélanome de stade III à haut risque de récurrence après résection complète, est associé à une survie sans récurrence à 1 an significativement plus élevé qu'avec le placebo. Le risque de récurrence ou de décès dans la population totale est de 43% inférieur que dans le groupe placebo. Le profil de sécurité est compatible avec le spectre de toxicité déjà défini pour ce médicament (Réf. 8).

Références bibliographiques

- 1 Eggermont AMM, Suciú S, MacKie R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1189–96
- 2 Eggermont AMM, Suciú S, Testori A, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: Results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 2012; 48: 218–25
- 3 Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous Melanoma. *Lancet*. 2014 Mar 1;383(9919):816-27.
- 4 Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-30
- 5 Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-32
- 6 Long GV1, et al Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823
- 7 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1824-35
- 8 Eggermont AMM et al Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1789-1801

ANNEXE IV
Note d'information destinée au patient

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) de KEYTRUDA® (pembrolizumab)

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par KEYTRUDA® dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter en toute connaissance de cause le traitement qui vous est proposé. Elle comprend :

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)
- des informations sur le médicament (notice destinée au patient)
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur les RTU

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, KEYTRUDA® est disponible pour les patients ayant subi une intervention chirurgicale pour éliminer leur mélanome, afin de prévenir la réapparition de ce cancer.

L'utilisation de ce médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données concernant les patients traités dans ce contexte sont collectées et font l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de KEYTRUDA® en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Besançon. Un résumé de ces rapports est périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Dans le cadre de ce protocole, votre médecin recueillera des informations concernant votre maladie et votre traitement. Ces données confidentielles seront transmises au prestataire choisi pour le compte du laboratoire MSD France et feront l'objet d'un traitement informatisé.

Vous ne serez identifié que par les 3 premières lettres de votre nom et par les 2 premières lettres de votre prénom ainsi que par votre mois et année de naissance.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi dite CNIL), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du médecin, qui reste à votre disposition pour tout complément d'information.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par KEYTRUDA® est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur KEYTRUDA®

La notice destinée au patient est présente dans chaque boîte de médicament. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. **En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter. Ce médicament faisant l'objet d'une surveillance renforcée dans le cadre de son AMM, votre médecin vous remettra aussi une carte-patient.**

Par ailleurs, des documents permettant de vous sensibiliser sur les risques potentiels liés à l'utilisation de KEYTRUDA® ont été mis en place par le laboratoire MSD France. Ces documents sont disponibles sur demande auprès des services d'Information Médicale de MSD France - Information Médicale: Tél. 01 80 46 40 40 ou information.medicale@msd.com

KEYTRUDA® dispose d'une AMM chez l'adulte pour traiter différents types de cancer.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité de KEYTRUDA® dans l'indication de la RTU (traitement après avoir subi une intervention chirurgicale du mélanome) sont seulement présumées à ce jour.

Le but de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de façon précoce de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel vos données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. Toutes ces données seront analysées. Par conséquent, ce suivi devrait également permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans cette indication restent supérieurs aux risques potentiels.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament (en précisant que vous êtes pris en charge dans le cadre de la RTU) directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patients disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

ANNEXE V

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable)

La prescription de KEYTRUDA® dans le cadre de la RTU doit être précisée.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable est rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable).

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

ANNEXE VI

Dispositions législatives et réglementaires relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Généralités

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire KEYTRUDA® (pembrolizumab) dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IV),
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités (Annexe I).

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament (Annexe I)

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- Une fiche d'initiation du traitement et une fiche de suivi de traitement dans le cadre de la RTU (cf Annexe II).
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de KEYTRUDA® dans le cadre de la RTU (cf Annexe III).
- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf. Annexe IV). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables, (cf. Annexe V).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU) Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

Exploitation des données :

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU seront recueillies et analysées par InAdvans et des rapports de synthèse sont transmis semestriellement à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de KEYTRUDA® en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Besançon. Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le cadre de la RTU.

Les données collectées par le laboratoire concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les données de sécurité (données de pharmacovigilance) seront directement envoyées au réseau des CRPV.

Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.