Summarized Information_English

Informations résumées_Français

Samengevatte informatie_Nederlands

Summarized information_English

Product Name	Keytruda®
Active substance	Pembrolizumab
Indication and conditions of use	Medical Need program for Keytruda® (Pembrolizumab) for the treatment of resectable stage III-IVA locally advanced squamous head and neck carcinoma as neoadjuvant treatment, continued as adjuvant treatment in combination with radiation therapy with or without cisplatin and then as monotherapy in adults, whose tumours express PD L1 with a CPS ≥ 1 Form: concentrate for solution for infusion. Dosage: 25 mg/mL concentrate for solution for infusion. One vial of 4 mL of concentrate contains 100 mg of pembrolizumab. Each mL of concentrate contains 25 mg of pembrolizumab. Route of administration: KEYTRUDA® must be administered by intravenous infusion over 30 minutes. KEYTRUDA® must not be administered as an intravenous push or bolus injection. Posology: The recommended dose of KEYTRUDA® is 200 mg every 3 weeks for 2 cycles before surgery followed by 15 cycles of 200 mg every 3 weeks after surgery.
Conditions, delays and further rules for participation of patients	**<u>Inclusion criteria</u>** 1. The participant (or legally acceptable representative) provides documented informed consent for the program 2. Male/female participants who are at least 18 years of age at the time of providing informed consent 3. Have histologically confirmed new diagnosis of resectable, non-metastatic, squamous cell carcinoma as assessed by the treating physician based on baseline imaging and clinical assessment that is either: • Stage III oropharyngeal p16 positive that is T4 (N0-N2), M0 OR • Stage III or IVA oropharyngeal p16 negative OR • Stage III or IVA larynx/hypopharynx/oral cavity (independent of p16). 4. Be eligible for primary surgery based on the treating physician's decision and per local practice. This decision must be validated by members of a multidisciplinary team, including the surgeon, medical oncologist and radiation oncologist 5. Adequate marrow and organ function in the opinion of the treating physician and taking into account the guidance included into the Keytruda® EMA SmPC 6. PD-L1 Combined Positive Score (CPS) ≥ 1 7. If male, agrees to the following during the intervention period and for at least the time needed to eliminate each program intervention after the last dose of program intervention. The length of time required to continue contraception for each is as follows: • Keytruda®: no contraception requirement • Cisplatin: 180 days • Radiotherapy: 90 days • Refrains from donating sperm PLUS either:

	• Abstains from heterosexual intercourse as their preferred and usual lifestyle (abstinent on a long-term and persistent basis) and agrees to remain abstinent
	
	OR
	
	• Uses contraception unless confirmed to be azoospermic (vasectomized or secondary to medical cause, documented from the hospital personnel's review of the participant's medical records, medical examination, or medical history interview) as detailed below:
	  ○ Uses a male condom plus partner use of an additional contraceptive method when having penile-vaginal intercourse with a WOCBP who is not currently pregnant. Note: Men with a pregnant or breastfeeding partner must agree to remain abstinent from penile-vaginal intercourse or use a male condom during each episode of penile-vaginal penetration.
	
	8. A female participant is eligible to participate if she is not pregnant or breastfeeding, and at least one of the following conditions applies:
	
	• Not a WOCBP
	
	OR
	
	• A WOCBP and:
	  ○ Uses a contraceptive method that is highly effective (with a failure rate of <1% per year), with low user dependency, or be abstinent from heterosexual intercourse as their preferred and usual lifestyle (abstinent on a long-term and persistent basis), during the intervention period and for at least the time needed to eliminate each program intervention after the last dose of program intervention and agrees not to donate eggs (ova, oocytes) to others or freeze/store for her own use for the purpose of reproduction during this period. The length of time required to continue contraception for each program intervention is as follows:
	  ▪ Pembrolizumab: 120 days
	  ▪ Cisplatin: 180 days
	  ▪ Radiotherapy: 180 days
	  ○ Has a negative highly sensitive pregnancy test (urine or serum as required by local regulations) within 24 hours for urine or within 72 hours for serum before randomization. If a urine test cannot be confirmed as negative (eg, an ambiguous result), a serum pregnancy test is required. In such cases, the participant must be excluded from participation if the serum pregnancy result is positive.
	  ○ Abstains from breastfeeding during the program intervention period and for at least 120 days after the last dose of pembrolizumab and 180 days after the last dose of cisplatin.
	  ○ Medical history, menstrual history, and recent sexual activity has been reviewed by the treating physician to decrease the risk for inclusion of a woman with an early undetected pregnancy.
	
	9. The patient is not eligible for a clinical trial running with Keytruda® or another investigational medicinal product (IMP) in the MNP indication.
	
	10. The patient is not eligible for treatment or cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments options that are reimbursed for the concerned indication, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues

	Exclusion Criteria: 1. Has Stage T4B and/or N3 LA HNSCC and/or distant metastases (AJCC 8th edition) 2. Has cancer outside of the oropharynx, larynx, and hypopharynx or oral cavity, such as nasopharyngeal, sinus, other para-nasal, or other unknown primary Head & Neck Cancer 3. A Woman of Child-Bearing Potential (WOCBP) who has a positive pregnancy test within 24 hours (urine) or within 72 hours (serum) before start of treatment 4. Has received prior therapy with an anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-PD-L2 agent or with an agent directed to another co-inhibitory T-cell receptor (eg, CTLA-4, OX-40, CD137). 5. Has radiographically detectable (even if asymptomatic and/or previously treated) central nervous system metastases and/or carcinomatous meningitis as assessed by treating physician and radiology review. 6. Has Grade ≥2 audiometric hearing loss. Note: Audiometric abnormalities without corresponding clinical symptoms of Grade ≥2 hearing loss will not be grounds for exclusion. Note: Participants with complete non-tumor-related hearing loss (ie, congenital deafness) are eligible for this program. 7. Has Grade ≥2 neuropathy. 8. Has Grade 3-4 bleeding due to the underlying malignancy. 9. Has severe hypersensitivity (≥Grade 3) to pembrolizumab and/or any of its excipients (refer to the Investigator's Brochure for a list of excipients), RT or cisplatin or their analogs. 10. The patient is Cisplatin-ineligible in the opinion of the treating physician 11. Any further medical condition incompatible with the program drugs in the opinion of the treating physician.
Duration of the program	The inclusion of patients will start as soon as the FAMHP approval is obtained for this program. The MNP will run from publication on the FAMPH website until the Keytruda® is commercially available in Belgium in the envisaged indication or reimbursement procedure has ended (regardless of the outcome) or market license approval is not granted. At the time the program ends patients participating in the program will switch to the commercially available medicinal product. However, as long as Keytruda® is not commercially available in Belgium for the indication of the program, the applicant shall continue to provide for free the medicinal product to those patients that were already included in the program, according to the modalities of the closed program unless decided otherwise as determined based on the clinical judgement of the treating physician, being the competent authority. Treatment duration must be in line with the trial design of keynote-689, meaning a period of up-to 1 year (possibly slightly exceeding this period due to delays in restarting therapy after surgery, treatment will be capped at 17 cycles 200mg Q3W). The modalities of a program can be adapted upon request from the competent authorities at any time e.g. in case scientific data would necessitate such change. MSD Belgium shall notify the FAMHP on any regulatory decision/outcome with regard to the marketing authorisation status of the indication relevant to the MNP.
Conditions of distribution	If the patient gives truly informed and voluntary written consent (ICF), the treating physician will have to complete an initial request form and Physician Declaration form which

	will be submitted to the responsible physician of the program. The treating physician will be required to provide all needed information for treatment supply to the hospital pharmacy. The responsible physician will give his advice completing Physician Declaration form regarding the admissibility of the patient to the MNP taking into consideration the possibility to include the patient in an ongoing clinical trial in Belgium. He will provide his reasoned advice within 48 hours to the responsible of the program. The responsible of the program will only make Keytruda® available to the treating physician if the advice of the responsible physician is positive. Four vials of Keytruda® (100 mg of pembrolizumab in 4 mL solution/vial) covering 2 treatment cycles will be delivered to the hospital pharmacy of the requesting physician within 5 working days after approval of initial request. In case of follow-up prescriptions of Keytruda® for the treatment of the patient, the treating physician will need to complete a request for treatment resupply. MSD Belgium will ensure a timely delivery of the medication for the following 15 weeks of treatment, this is 10 vials per resupply. Maximum 17 cycles in total of 200mg of Keytruda®/cycle) will be covered per patient in the program.
Responsible of the program	Responsible of the program: Pieterjan Debie Boulevard du Souverain 25, 1170 Brussels +32475 80 43 82 pieterjan.debie@msd.com Responsible Physician: Dr. Laurent Vierin Boulevard du Souverain 25, 1170 Brussels Email: Dpoc_belux@msd.com Tel: +32 2 776 62 11
Modalities for the disposal	The medication delivered for an individual patient request in the context of the MNP can only be used for that particular patient. Unused medication can only be transferred to another patient which is included in the MNP after approval from MSD is obtained. In case unused medication is not transferred to another patient, it needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the MNP. All opened vials will need to be destroyed by the hospital pharmacist as per standard practice.
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	All patients who receive any treatment with Keytruda® will be considered evaluable for safety. The treating physician is responsible for reporting all Adverse Events (AEs) (serious and non-serious) in line with applicable local regulations. The treating physician will report AEs on the Adverse Event and Product Quality Report form provided. To report an AE, please navigate to the MSD Safety Reporting Portal by clicking on the following link (Landing Page MSD | Safety Reporting) and follow the instructions provided in the AE. The treating physician should report any AEs in line with the AE Reporting package. The SUSARs recorded in this MNP will be listed in the Periodic Safety Update Report (PSUR) and in the latest version of the Investigator Brochure. To comply with the line listing requirement of art. 108 §5 alinea 3 of the Royal Decree dated 14/12/2006, additional SUSARs notified after the latest version of the PSUR will be provided in addition to this PSUR and the latest version of the Investigator Brochure. Line listings should include SUSARs that occur worldwide in clinical trials with Keytruda and in this MNP. Data for the following immune mediated adverse reactions are based on patients who received pembrolizumab across 4 doses (2 mg/kg bw every 3 weeks, 10 mg/kg bw every

2 or 3 weeks, or 200 mg every 3 weeks) in clinical studies are presented below:

System Organ Class (MedDRA)	SARs	Number of subjects exposed (N) = 7700		
		All SARs	Occurrence of fatal SARs	Occurrence of life threatening SARs
		n* (%)	n (%)	n (%)
Immune mediated pneumonitis	Pneumonitis	324 (4.2%)	9 (0.1%)	19 (0.2%)
Immune mediated colitis	Colitis	158 (2.1%)	-	6 (0.1%)
Immune mediated hepatitis	Hepatitis	80 (1.0%)	-	8 (0.1%)
Immune mediated nephritis	Nephritis	37 (0.5%)	-	2 (< 0.1%)
	Hypophysitis	52 (0.7%)	-	1 (< 0.1%)
	Hyperthyroidism	394 (5.2%)	-	-
	Hypothyroidism	939 (12.3%)	-	-
Immune mediated severe skin reactions	Severe skin reactions*	130 (1.7%)	1 (< 0.1%)	1 (< 0.1%)

n = number of subjects who have experienced the SAR
*Rare cases of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, some of them with fatal outcome, have been observed.

Informations résumées_Français

Nom du medicament	Keytruda®
Nom de la substance active	Pembrolizumab
Indication et conditions d'utilisation	Programme de besoin médical pour Keytruda® (Pembrolizumab) pour le traitement du carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou résécable de stade III-IVA, en traitement néoadjuvant, poursuivi en traitement adjuvant en association avec une radiothérapie avec ou sans cisplatine, puis en monothérapie chez l'adulte, dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS ≥ 1. Forme : concentré pour solution à infuser. Posologie : 25 mg/mL de concentré pour solution à infuser. Un flacon de 4 mL de concentré contient 100 mg de pembrolizumab. Chaque mL de concentré contient 25 mg de pembrolizumab. Voie d'administration : KEYTRUDA® doit être administré par perfusion intraveineuse sur 30 minutes. KEYTRUDA® ne doit pas être administré par injection intraveineuse en bolus ou en poussée. Posologie : La dose recommandée de KEYTRUDA® est de 200 mg toutes les 3 semaines pendant 2 cycles avant la chirurgie, suivie de 15 cycles de 200 mg toutes les 3 semaines après la chirurgie.

Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	**<u>Critères d'inclusion</u>**
	
	1. Le participant (ou représentant légalement acceptable) fournit un consentement éclairé documenté pour le programme.
	2. Participants masculins/féminins âgés d'au moins 18 ans au moment de fournir le consentement éclairé.
	3. Avoir un nouveau diagnostic histologiquement confirmé de carcinome épidermoïde résécable et non métastatique, tel qu'évalué par le médecin traitant sur la base d'imageries de référence et d'une évaluation clinique, qui est soit :
	  ○ Stade III oropharyngé p16 positif, T4 (N0-N2), M0 OU
	  ○ Stade III ou IVA oropharyngé p16 négatif OU
	  ○ Stade III ou IVA larynx/hypopharynx/cavité buccale (indépendamment de p16).
	4. Être éligible à une chirurgie primaire sur décision du médecin et selon la pratique locale. Cette décision doit être validée par des membres d'une équipe pluridisciplinaire, y compris le chirurgien, l'oncologue médical et l'oncologue radiothérapeute.
	5. Fonction médullaire et organique adéquate selon l'avis du médecin traitant et en tenant compte des recommandations incluses dans le RCP de Keytruda® de l'EMA.
	6. Score combiné positif PD-L1 (CPS) ≥ 1.
	7. Si masculin, accepte ce qui suit pendant la période d'intervention et pendant au moins le temps nécessaire pour éliminer chaque intervention du programme après la dernière dose de l'intervention du programme. La durée requise pour continuer la contraception pour chaque intervention est la suivante :
	  ○ Keytruda® : aucune exigence de contraception.
	  ○ Cisplatine : 180 jours.
	  ○ Radiothérapie : 90 jours.
	  ○ S'abstient de donner du sperme.
	
	PLUS soit :

- S'abstient de rapports hétérosexuels comme mode de vie préféré et habituel (abstinent de manière à long terme et persistante) et accepte de rester abstinent.

OU

- Utilise une contraception, sauf s'il est confirmé azoospermique (vasectomisé ou secondaire à une cause médicale, documenté par l'examen des dossiers médicaux du participant par le personnel de l'hopital, examen médical ou entretien médical) comme détaillé ci-dessous :
  - Utilise un préservatif masculin plus l'utilisation par le partenaire d'une méthode contraceptive supplémentaire lors de rapports pénilo-vaginaux avec une femme en âge de procréer qui n'est pas actuellement enceinte. Remarque : Les hommes ayant une partenaire enceinte ou allaitant doivent accepter de rester abstinents de rapports pénilo-vaginaux ou d'utiliser un préservatif masculin lors de chaque épisode de pénétration pénilo-vaginale.

8. Une participante est éligible si elle n'est pas enceinte ou allaitante, et au moins une des conditions suivantes s'applique :
   - Pas une femme en âge de procréer. OU
   - Une femme en âge de procréer et :
     - Utilise une méthode contraceptive très efficace (avec un taux d'échec de <1 % par an), avec une faible dépendance de l'utilisateur, ou est abstinente de rapports hétérosexuels comme mode de vie préféré et habituel (abstinent de manière à long terme et persistante), pendant la période d'intervention et pendant au moins le temps nécessaire pour éliminer chaque intervention du programme après la dernière dose de l'intervention du programme et accepte de ne pas donner d'ovules (ovocytes) à d'autres ou de congeler/stocker pour son propre usage à des fins de reproduction pendant cette période. La durée requise pour continuer la contraception pour chaque intervention du programme est la suivante :
       - Pembrolizumab : 120 jours.
       - Cisplatine : 180 jours.
       - Radiothérapie : 180 jours.
     - A un test de grossesse hautement sensible négatif (urine ou sérum selon les réglementations locales) dans les 24 heures pour l'urine ou dans les 72 heures pour le sérum avant la randomisation. Si un test urinaire ne peut pas être confirmé comme négatif (par exemple, un résultat ambigu), un test de grossesse sérique est requis. Dans de tels cas, le participant doit être exclu de la participation si le résultat de la grossesse sérique est positif.
     - S'abstient d'allaiter pendant la période d'intervention du programme et pendant au moins 120 jours après la dernière dose de pembrolizumab et 180 jours après la dernière dose de cisplatine.
     - L'historique médical, l'historique menstruel et l'activité sexuelle récente ont été examinés par le médecin pour réduire le risque d'inclusion d'une femme avec une grossesse précoce non détectée.

9. Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique en cours avec Keytruda® ou un autre produit médicamenteux expérimental (IMP) dans l'indication MNP.

10. Le patient n'est pas éligible au traitement ou ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les options de traitement alternatives approuvées et commercialement disponibles, remboursées pour l'indication concernée, conformément aux recommandations cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité.

	<u>Critères d'exclusion :</u> 1. A un stade T4B et/ou N3 LA HNSCC et/ou des métastases à distance (AJCC 8e édition). 2. A un cancer en dehors de l'oropharynx, du larynx et de l'hypopharynx ou de la cavité buccale, tel que le cancer nasopharyngé, des sinus, d'autres cancers paranasaux ou d'autres cancers primaires inconnus de la tête et du cou. 3. Une femme en âge de procréer qui a un test de grossesse positif dans les 24 heures (urine) ou dans les 72 heures (sérum) avant le début du traitement. 4. A reçu une thérapie antérieure avec un agent anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2 ou avec un agent dirigé contre un autre récepteur co-inhibiteur des cellules T (par exemple, CTLA-4, OX-40, CD137). 5. A des métastases du système nerveux central détectables par radiographie (même si asymptomatiques et/ou précédemment traitées) et/ou une méningite carcinomateuse telle qu'évaluée par le médecin et l'examen radiologique. 6. A une perte auditive audiométrique de Grade ≥2. Remarque : Les anomalies audiométriques sans symptômes cliniques correspondants de perte auditive de Grade ≥2 ne seront pas des motifs d'exclusion. Remarque : Les participants avec une perte auditive complète non liée à une tumeur (c'est-à-dire surdité congénitale) sont éligibles pour ce programme. 7. A une neuropathie de Grade ≥2. 8. A des saignements de Grade 3-4 dus à la malignité sous-jacente. 9. A une hypersensibilité sévère (≥Grade 3) au pembrolizumab et/ou à l'un de ses excipients (voir la brochure de l'investigateur pour une liste des excipients), à la radiothérapie ou au cisplatine ou à leurs analogues. 10. Le patient est inéligible au cisplatine selon l'avis du médecin traitant. 11. Toute autre condition médicale incompatible avec les médicaments du programme selon l'avis du médecin traitant.
Durée	L'inclusion des patients commencera dès que l'approbation de l'AFMPS sera obtenue pour ce programme. Le Programme de Besoin Médical (PBM) se déroulera à partir de la publication sur le site de l'AFMPS jusqu'à ce que Keytruda® soit commercialement disponible en Belgique pour l'indication envisagée ou que la procédure de remboursement soit terminée (quel que soit le résultat) ou que l'autorisation de mise sur le marché ne soit pas accordée. Au moment où le programme se termine, les patients participant au programme passeront au produit médicamenteux disponible commercialement. Cependant, tant que Keytruda® n'est pas disponible commercialement en Belgique pour l'indication du programme, le demandeur continuera à fournir gratuitement le produit médicamenteux aux patients déjà inclus dans le programme, selon les modalités du programme fermé, sauf décision contraire déterminée en fonction du jugement clinique du médecin traitant, qui est l'autorité compétente. La durée du traitement doit être conforme à la conception de l'essai KEYNOTE-689, ce qui signifie une période allant jusqu'à 1 an (pouvant légèrement dépasser cette période en raison de retards dans la reprise du traitement après la chirurgie, le traitement sera limité à 17 cycles de 200 mg toutes les 3 semaines). Les modalités d'un programme peuvent être adaptées à tout moment à la demande des autorités compétentes, par exemple, si des données scientifiques nécessitent un tel changement. MSD Belgique doit notifier l'AFMPS de toute décision/résultat réglementaire concernant le statut d'autorisation de mise sur le marché de l'indication pertinente pour le PBM.
Conditions de distribution	Si le patient donne un consentement écrit véritablement éclairé et volontaire (ICF), le médecin traitant devra remplir un formulaire de demande initiale et un formulaire de déclaration du médecin qui seront soumis au médecin responsable du programme. Le

	médecin traitant devra fournir toutes les informations nécessaires pour l'approvisionnement en traitement à la pharmacie de l'hôpital. Le médecin responsable donnera son avis en complétant le formulaire de déclaration du médecin concernant l'admissibilité du patient au PBM, en tenant compte de la possibilité d'inclure le patient dans un essai clinique en cours en Belgique. Il fournira son avis motivé dans les 48 heures au responsable du programme. Le responsable du programme ne mettra Keytruda® à la disposition du médecin traitant que si l'avis du médecin responsable est positif. Quatre flacons de Keytruda® (100 mg de pembrolizumab dans 4 mL de solution/flacon) couvrant 2 cycles de traitement seront livrés à la pharmacie de l'hôpital du médecin demandeur dans les 5 jours ouvrables suivant l'approbation de la demande initiale. En cas de prescriptions de suivi de Keytruda® pour le traitement du patient, le médecin traitant devra compléter une demande de réapprovisionnement en traitement. MSD Belgique veillera à une livraison rapide du médicament pour les 15 semaines de traitement suivantes, soit 10 flacons par réapprovisionnement. Un maximum de 17 cycles au total de 200 mg de Keytruda® par cycle sera couvert par patient dans le programme.
Responsable du program	Responsible du programme: Pieterjan Debie Boulevard du Souverain 25, 1170 Brussels +32475 80 43 82 pieterjan.debie@msd.com Médecin responsable : Dr. Laurent Vierin Boulevard du Souverain 25, 1170 Brussels Email: Dpoc_belux@msd.com Tel: +32 2 776 62 11
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	Le médicament délivré pour une demande individuelle de patient dans le cadre du Programme de Besoin Médical (PBM) ne peut être utilisé que pour ce patient particulier. Le médicament non utilisé ne peut être transféré à un autre patient inclus dans le PBM qu'après approbation de MSD. Dans le cas où le médicament non utilisé n'est pas transféré à un autre patient, il doit être détruit dans une installation appropriée dès que possible après l'arrêt du patient du PBM. Tous les flacons ouverts devront être détruits par le pharmacien de l'hôpital conformément aux pratiques standards.
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables inattendus graves	Tous les patients qui reçoivent un traitement avec Keytruda® seront considérés comme évaluables pour la sécurité. Le médecin traitant est responsable de la déclaration de tous les Événements Indésirables (EI) (sérieux et non sérieux) conformément aux réglementations locales applicables. Le médecin traitant déclarera les EI sur le formulaire de Rapport d'Événements Indésirables et de Qualité du Produit fourni. Pour signaler un EI, veuillez naviguer vers le Portail de Signalement de Sécurité MSD en cliquant sur le lien suivant (Page d'atterrissage MSD | Signalement de Sécurité) et suivre les instructions fournies dans l'EI. Le médecin traitant doit signaler tous les EI conformément au paquet de Signalement des EI. Les SUSAR enregistrés dans ce MNP seront listés dans le Rapport Périodique de Mise à Jour de la Sécurité (PSUR) et dans la dernière version de la Brochure de l'Investigateur. Pour se conformer à l'exigence de listing de l'art. 108 §5 alinéa 3 du Règlement Royal daté du 14/12/2006, des SUSAR supplémentaires notifiés après la dernière version du PSUR seront fournis en plus de ce PSUR et de la dernière version de la Brochure de l'Investigateur.

Les listings doivent inclure les SUSAR qui se produisent dans le monde entier dans les essais cliniques avec Keytruda et dans ce MNP.

Les données concernant les réactions indésirables médiées par le système immunitaire suivantes sont basées sur des patients ayant reçu du pembrolizumab à travers 4 doses (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines, 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines, ou 200 mg toutes les 3 semaines) dans des études cliniques, et sont présentées ci-dessous :

System Organ Class (MedDRA)	SARs	Number of subjects exposed (N) = 7700		
		All SARs	Occurrence of fatal SARs	Occurrence of life threatening SARs
		n* (%)	n (%)	n (%)
Immune mediated pneumonitis	Pneumonitis	324 (4.2%)	9 (0.1%)	19 (0.2%)
Immune mediated colitis	Colitis	158 (2.1%)	-	6 (0.1%)
Immune mediated hepatitis	Hepatitis	80 (1.0%)	-	8 (0.1%)
Immune mediated nephritis	Nephritis	37 (0.5%)	-	2 (< 0.1%)
	Hypophysitis	52 (0.7%)	-	1 (< 0.1%)
	Hyperthyroidism	394 (5.2%)	-	-
	Hypothyroidism	939 (12.3%)	-	-
Immune mediated severe skin reactions	Severe skin reactions*	130 (1.7%)	1 (< 0.1%)	1 (< 0.1%)

n = nombre de sujets ayant expérimenté le SAR
*Des cas rares de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, certains avec un résultat fatal, ont été observés.

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Keytruda®
Naam actieve substantie	Pembrolizumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	Medisch noodprogramma voor Keytruda® (Pembrolizumab) voor de behandeling van resecteerbaar stadium III-IVA lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd en hals gebied als neoadjuvante behandeling, voortgezet als adjuvante behandeling in combinatie met radiotherapie met of zonder cisplatine, en vervolgens als monotherapie bij volwassenen waarvan de tumoren PD-L1 tot expressie brengen met een CPS ≥ 1. Vorm: concentraat voor oplossing voor infusie. Dosering: 25 mg/mL concentraat voor oplossing voor infusie. Eén flacon van 4 mL concentraat bevat 100 mg pembrolizumab. Elke mL concentraat bevat 25 mg pembrolizumab. Toedieningsweg: KEYTRUDA® moet intraveneus worden toegediend via een infusie over 30 minuten. KEYTRUDA® mag niet worden toegediend als een intraveneuze push of bolusinjectie. Posologie: De aanbevolen dosis van KEYTRUDA® is 200 mg om de 3 weken voor 2 cycli vóór de operatie, gevolgd door 15 cycli van 200 mg om de 3 weken na de operatie.
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	**<u>Inclusiecriteria</u>** 1. De deelnemer (of wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger) geeft gedocumenteerde geïnformeerde toestemming voor het programma. 2. Mannen/vrouwen die ten minste 18 jaar oud zijn op het moment van het geven van geïnformeerde toestemming. 3. Heeft histologisch bevestigde nieuwe diagnose van resectabele, niet-metastatische plaveiselcelcarcinoom zoals beoordeeld door de behandelend arts op basis van baseline beeldvorming en klinische beoordeling die ofwel is: • Stadium III orofarynx p16 positief dat T4 (N0-N2), M0 is OF • Stadium III of IVA orofarynx p16 negatief OF • Stadium III of IVA larynx/hypofarynx/orale holte (onafhankelijk van p16). 4. Geschikt voor primaire chirurgie op basis van de beslissing van de behandelend arts en volgens lokale praktijk. Deze beslissing moet gevalideerd worden door leden van een multidisciplinair team, inclusief de chirurg, medisch oncoloog en radiotherapeut. 5. Adequate beenmerg- en orgaanfunctie naar de mening van de behandelend arts en rekening houdend met de richtlijnen opgenomen in de Keytruda® EMA SmPC. 6. PD-L1 Gecombineerde Positieve Score (CPS) ≥ 1. 7. Indien man, stemt in met het volgende tijdens de interventieperiode en voor ten minste de tijd die nodig is om elke programmainterventie na de laatste dosis van de programmainterventie te elimineren. De tijdsduur die vereist is om anticonceptie voort te zetten voor elk is als volgt: • Keytruda®: geen anticonceptievereiste • Cisplatine: 180 dagen • Radiotherapie: 90 dagen • Zich onthouden van het doneren van sperma PLUS ofwel: • Zich onthouden van heteroseksuele gemeenschap als hun voorkeur en gebruikelijke levensstijl (onthouding op lange termijn en persistent) en stemt in om onthoudend te blijven OF • Gebruikt anticonceptie tenzij bevestigd wordt dat hij azoöspermisch is (vasectomie of secundair door medische oorzaak, gedocumenteerd uit de beoordeling van de medische dossiers van de deelnemer door

	het ziekenhuispersoneel, medische onderzoek of medische geschiedenis interview), zoals hieronder beschreven: ○ Gebruikt een mannelijke condoom plus partnergebruik van een aanvullende anticonceptiemethode bij het hebben van peniel-vaginale gemeenschap met een vrouw die kinderen kan hebbendie momenteel niet zwanger is. Opmerking: Mannen met een zwangere of borstvoeding gevende partner moeten instemmen om zich onthouden van peniel-vaginale gemeenschap of een mannelijke condoom gebruiken tijdens elke episode van peniel-vaginale penetratie. 8. Een vrouwelijke deelnemer is eligible om deel te nemen als zij niet zwanger of borstvoeding gevend is, en ten minste een van de volgende voorwaarden van toepassing is: • Geen vrouw die kinderen kan hebben OF • Een vrouw die kinderen kan hebben en: ○ Gebruikt een anticonceptiemethode die zeer effectief is (met een faalkans van <1% per jaar), met een lage afhankelijkheid van de gebruiker, of is onthoudend van heteroseksuele gemeenschap als hun voorkeur en gebruikelijke levensstijl (onthouding op lange termijn en persistent), tijdens de interventieperiode en voor ten minste de tijd die nodig is om elke programmainterventie na de laatste dosis van de programmainterventie te elimineren en stemt in om geen eicellen (ova, oöcyten) aan anderen te doneren of te bevriezen/op te slaan voor eigen gebruik voor reproductiedoeleinden tijdens deze periode. De tijdsduur die vereist is om anticonceptie voort te zetten voor elke programmainterventie is als volgt: ▪ Pembrolizumab: 120 dagen ▪ Cisplatine: 180 dagen ▪ Radiotherapie: 180 dagen ○ Heeft een negatieve zeer gevoelige zwangerschapstest (urine of serum zoals vereist door lokale regelgeving) binnen 24 uur voor urine of binnen 72 uur voor serum vóór randomisatie. Als een urinetest niet kan worden bevestigd als negatief (bijv. een ambigu resultaat), is een serum zwangerschapstest vereist. In dergelijke gevallen moet de deelnemer worden uitgesloten van deelname als het serum zwangerschapresultaat positief is. ○ Zich onthouden van borstvoeding tijdens de programmainterventieperiode en voor ten minste 120 dagen na de laatste dosis pembrolizumab en 180 dagen na de laatste dosis cisplatine. ○ Medische geschiedenis, menstruatiegeschiedenis en recente seksuele activiteit zijn beoordeeld door de behandelend arts om het risico op inclusie van een vrouw met een vroeg niet-gedetecteerde zwangerschap te verminderen. 9. De patiënt is niet eligible voor een klinische proef met Keytruda® of een ander experimenteel geneesmiddel (IMP) in de MNP-aanduiding. 10. De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en commercieel beschikbare alternatieve behandelingsopties die worden vergoed voor de betreffende indicatie, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid. **<u>Uitsluitingscriteria:</u>** 1. Heeft Stadium T4B en/of N3 LA HNSCC en/of verre metastasen (AJCC 8e editie). 2. Heeft kanker buiten de orofarynx, larynx en hypofarynx of orale holte, zoals nasofaryngeale, sinus, andere para-nasale, of andere onbekende primaire hoofd- en halskanker.

	3. Een vrouw die kinderen kan hebben die een positieve zwangerschapstest heeft binnen 24 uur (urine) of binnen 72 uur (serum) vóór de start van de behandeling. 4. Heeft eerder therapie ontvangen met een anti-PD-1, anti-PD-L1, of anti-PD-L2 middel of met een middel gericht op een andere co-inhibitorische T-celreceptor (bijv. CTLA-4, OX-40, CD137). 5. Heeft radiografisch detecteerbare (ook al zijn ze asymptomatisch en/of eerder behandeld) centrale zenuwstelsel metastasen en/of carcinomateuze meningitis zoals beoordeeld door de behandelend arts en radiologiebeoordeling. 6. Heeft Graad ≥2 audiometrisch gehoorverlies. Opmerking: Audiometrische afwijkingen zonder bijbehorende klinische symptomen van Graad ≥2 gehoorverlies zijn geen grond voor uitsluiting. Opmerking: Deelnemers met volledig niet-tumor gerelateerd gehoorverlies (d.w.z. aangeboren doofheid) zijn eligible voor dit programma. 7. Heeft Graad ≥2 neuropathie. 8. Heeft Graad 3-4 bloeding door de onderliggende maligniteit. 9. Heeft ernstige overgevoeligheid (≥Graad 3) voor pembrolizumab en/of een van zijn hulpstoffen (zie de brochure voor onderzoekers voor een lijst van hulpstoffen), RT of cisplatine of hun analogen. 10. De patiënt is volgens de behandelende arts niet geschikt voor cisplatine. 11. Elke verdere medische aandoening die onverenigbaar is met de programmamedicijnen naar de mening van de behandelend arts.
Looptijd	Het opnemen van patiënten zal beginnen zodra de goedkeuring van het FAGG voor dit programma is verkregen. Het Medisch Noodprogramma (MNP) loopt van de publicatie op de website van het FAGG tot Keytruda® commercieel beschikbaar is in België voor de beoogde indicatie of de terugbetalingsprocedure is beëindigd (ongeacht de uitkomst) of de vergunning voor de markt niet is verleend. Op het moment dat het programma eindigt, zullen patiënten die aan het programma deelnemen overstappen naar het commercieel beschikbare geneesmiddel. Echter, zolang Keytruda® niet commercieel beschikbaar is in België voor de indicatie van het programma, zal de aanvrager blijven voorzien in het gratis geneesmiddel voor die patiënten die al in het programma zijn opgenomen, volgens de modaliteiten van het gesloten programma, tenzij anders beslist op basis van het klinisch oordeel van de behandelende arts, zijnde de bevoegde autoriteit. De behandelingsduur moet in overeenstemming zijn met het ontwerp van de studie KEYNOTE-689, wat betekent een periode van maximaal 1 jaar (mogelijk iets langer dan deze periode vanwege vertragingen bij het hervatten van de therapie na de operatie; de behandeling zal worden beperkt tot 17 cycli van 200 mg om de 3 weken). De modaliteiten van een programma kunnen op verzoek van de bevoegde autoriteiten op elk moment worden aangepast, bijvoorbeeld als wetenschappelijke gegevens een dergelijke wijziging noodzakelijk maken. MSD België moet het FAGG op de hoogte stellen van elke regelgevende beslissing/uitkomst met betrekking tot de status van de marketingvergunning van de indicatie die relevant is voor het MNP.
Distributievoorwaarden	Als de patiënt werkelijk geïnformeerde en vrijwillige schriftelijke toestemming (ICF) geeft, moet de behandelende arts een initiële aanvraagformulier en een Verklaring van de Arts invullen, die naar de verantwoordelijke arts van het programma zullen worden gestuurd. De behandelende arts moet alle benodigde informatie voor de behandeling aan de ziekenhuisapotheek verstrekken. De verantwoordelijke arts zal zijn advies geven bij het invullen van de Verklaring van de Arts met betrekking tot de toelaatbaarheid van de patiënt tot het MNP, rekening houdend met de mogelijkheid om de patiënt op te nemen in een lopende klinische studie in België. Hij zal zijn gemotiveerde advies binnen 48 uur aan de verantwoordelijke van het programma verstrekken. De verantwoordelijke van het programma zal Keytruda® alleen

	beschikbaar stellen aan de behandelende arts als het advies van de verantwoordelijke arts positief is. Vier flacons Keytruda® (100 mg pembrolizumab in 4 mL oplossing/flacon) die 2 behandelingscycli dekken, zullen binnen 5 werkdagen na goedkeuring van de initiële aanvraag aan de ziekenhuisapotheek van de aanvragende arts worden geleverd. In het geval van vervolgvoorschriften van Keytruda® voor de behandeling van de patiënt, moet de behandelende arts een aanvraag voor herbevoorrading van de behandeling invullen. MSD België zal zorgen voor een tijdige levering van het medicijn voor de volgende 15 weken van behandeling, dit is 10 flacons per herbevoorrading. Maximaal 17 cycli in totaal van 200 mg Keytruda® per cyclus zullen per patiënt in het programma worden gedekt.
Verantwoordelijke van het programma	Verantwoordelijke voor het programma: Pieterjan Debie Vorstlaan 25, 1170 Brussels +32475 80 43 82 pieterjan.debie@msd.com Verantwoordelijke arts Dr. Laurent Vierin Vorstlaan 25, 1170 Brussels Email: Dpoc_belux@msd.com Tel: +32 2 776 62 11
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Het medicijn dat wordt geleverd voor een individuele patiëntenaanvraag in het kader van het MNP kan alleen worden gebruikt voor die specifieke patiënt. Ongenuanceerd medicijn kan alleen worden overgedragen aan een andere patiënt die is opgenomen in het MNP nadat goedkeuring van MSD is verkregen. Als ongebruikt medicijn niet aan een andere patiënt wordt overgedragen, moet het zo snel mogelijk na het stopzetten van de patiënt uit het MNP worden vernietigd in een geschikte faciliteit. Alle geopende flacons moeten door de ziekenhuisapotheker worden vernietigd volgens de standaardpraktijk.
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen	Alle patiënten die een behandeling met Keytruda® ontvangen, worden als evalueerbaar voor veiligheid beschouwd. De behandelend arts is verantwoordelijk voor het melden van alle Bijwerkingen (AE's) (ernstig en niet-ernstig) in overeenstemming met de toepasselijke lokale regelgeving. De behandelend arts meldt AE's op het formulier voor het Rapport van Bijwerkingen en Productkwaliteit dat is verstrekt. Om een AE te melden, navigeert u naar het MSD Veiligheidsmeldportaal door op de volgende link te klikken (Landing Page MSD | Veiligheidsrapportage) en volgt u de instructies die in de AE zijn gegeven. De behandelend arts moet alle AE's melden in overeenstemming met het AE-meldpakket. De SUSAR's die in deze MNP zijn geregistreerd, worden vermeld in het Periodiek Veiligheidsupdate Rapport (PSUR) en in de laatste versie van de Onderzoekersbrochure. Om te voldoen aan de vereiste voor lijnvermeldingen van art. 108 §5 alinea 3 van het Koninklijk Besluit van 14/12/2006, zullen aanvullende SUSAR's die na de laatste versie van de PSUR zijn gemeld, worden verstrekt naast deze PSUR en de laatste versie van de Onderzoekersbrochure. Lijnvermeldingen moeten SUSAR's bevatten die wereldwijd optreden in klinische proeven met Keytruda en in deze MNP. De gegevens voor de volgende immuungemedieerde bijwerkingen zijn gebaseerd op patiënten die pembrolizumab hebben ontvangen in 4 doseringen (2 mg/kg lichaamsgewicht om de 3 weken, 10 mg/kg lichaamsgewicht om de 2 of 3 weken, of 200 mg om de 3 weken) in klinische studies en worden hieronder gepresenteerd:

System Organ Class (MedDRA)	SARs	Number of subjects exposed (N) = 7700		
		All SARs	Occurrence of fatal SARs	Occurrence of life threatening SARs
		n* (%)	n (%)	n (%)
Immune mediated pneumonitis	Pneumonitis	324 (4.2%)	9 (0.1%)	19 (0.2%)
Immune mediated colitis	Colitis	158 (2.1%)	-	6 (0.1%)
Immune mediated hepatitis	Hepatitis	80 (1.0%)	-	8 (0.1%)
Immune mediated nephritis	Nephritis	37 (0.5%)	-	2 (< 0.1%)
	Hypophysitis	52 (0.7%)	-	1 (< 0.1%)
	Hyperthyroidism	394 (5.2%)	-	-
	Hypothyroidism	939 (12.3%)	-	-
Immune mediated severe skin reactions	Severe skin reactions*	130 (1.7%)	1 (< 0.1%)	1 (< 0.1%)

n = aantal proefpersonen die de SAR hebben ervaren

*Zeldzame gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, waarvan sommige met een fatale afloop, zijn waargenomen.