

[Summarized Information_English](#)

[Informations résumées_Français](#)

[Samengevatte informatie_Nederlands](#)

Summarized Information_English

Product Name	Keytruda®
Active substance	Pembrolizumab
Indication and conditions of use	<p>Medical Need Program with pembrolizumab in combination with chemoradiotherapy (external beam radiation therapy followed by brachytherapy), for the treatment of locally advanced FIGO 2014 stage III-IVA cervical cancer, in adults who have not received prior definitive therapy.</p> <p>Form: concentrate for solution for infusion.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Posology: The recommended dose of KEYTRUDA® is 200 mg every 3 weeks for 5 cycles followed by 15 cycles of 400 mg every 6 weeks.</p>

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <p>In order to be eligible for participation in this MNP, the patient must meet all the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The patient provides written informed consent before inclusion in the Medical Need Program (MNP). - The patient is not eligible for a clinical trial running with Keytruda® (pembrolizumab) and/or another clinical trial running for the treatment of locally advanced cervical cancer. - 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. - The patient has locally advanced cervical cancer, FIGO 2014 Stages III-IVA (either node-positive or node-negative disease). The patient has histologically confirmed squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or adenosquamous carcinoma of the cervix. -The patient has not previously received any definitive surgical, radiation, or systemic therapy for cervical cancer and is immunotherapy naïve. (Previous surgical procedure for localized cervical tumour is allowed.) - The patient will be treated with definitive radiotherapy including concomitant cisplatin. - The patient has an ECOG performance status of 0 or 1 within 7 days prior to the first dose of Keytruda (pembrolizumab). - The patient is female, at least ≥18 years of age at the time of signing the informed consent. - A female patient is eligible to participate if she is not pregnant or breastfeeding and is using effective contraception during treatment with pembrolizumab and for at least 4 months after the last dose of pembrolizumab. - The patient has radiographically evaluable disease, either measurable or non-measurable. - The patient has adequate organ function as defined by the treating physician. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p>A patient meeting any of the following criteria is not eligible to participate in this MNP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Has histological subtypes other than those allowed per inclusion criterion 5 (e.g., sarcoma, small cell carcinoma with neuroendocrine differentiation, non-epithelial cancer). - Has FIGO 2014 Stage IB2-IIB with nodes or IVB disease. - Has undergone a previous hysterectomy defined as removal of the entire uterus or will have a hysterectomy as part of their initial cervical cancer therapy. (Women who have had a partial/subtotal hysterectomy for reasons other than CC are eligible to participate in the MNP.)
---	---

- Has bilateral hydronephrosis, unless at least one side has been stented or resolved by positioning of nephrostomy.
- Has anatomy or tumour geometry or any other reason or contraindication that cannot be treated with intracavitary brachytherapy or a combination of intracavitary and interstitial brachytherapy.
- Has received treatment with systemic immunostimulatory agents such as bacterial or viral vaccines, colony stimulating factors, interferons, interleukins and vaccine combinations within 6 weeks or 5 half-lives of the drug, whichever is shorter, prior to first dose.
- Has received prior therapy with an anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-PD-L2 agent or with an agent directed to another stimulatory or co-inhibitory T-cell receptor (e.g., CTLA-4, OX-40, CD137).
- Has received prior systemic anticancer therapy including investigational agents within 4 weeks prior to inclusion in this program.
- Is currently participating in or has participated in a study of an investigational agent or has used an investigational device within 4 weeks prior to inclusion in this program (Patients who have entered the follow-up phase of an investigational study may participate as long as it has been 4 weeks after the last dose of the previous investigational agent.)
- Has any contraindication to the use of cisplatin.
- Has a diagnosis of immunodeficiency or is receiving chronic systemic steroid therapy (in dosing exceeding 10 mg daily of prednisone equivalent) or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior the first dose of medication.
- Has a known additional malignancy that is progressing or has required active treatment within the past 3 years. (Patients with basal cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma of the skin, or carcinoma *in situ* [e.g., breast carcinoma, cervical cancer *in situ*] that have undergone potentially curative therapy are not excluded.)
- Has severe hypersensitivity (\geq Grade 3) to pembrolizumab and/or any of its excipients.
- Has an active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years (i.e., with use of disease modifying agents, corticosteroids or immunosuppressive drugs). Replacement therapy (e.g., thyroxine, insulin, or physiologic corticosteroid replacement therapy for adrenal or pituitary insufficiency) is not considered a form of systemic treatment and is allowed.*
- Has a history of (non-infectious) pneumonitis that required steroids or has current pneumonitis.
- Has an active infection requiring systemic therapy.
- Has a known history of human immunodeficiency virus (HIV) infection.*
- Has a known history of Hepatitis B (defined as Hepatitis B surface antigen [HBsAg] reactive) or known active Hepatitis C virus (defined as HCV RNA [qualitative] is detected) infection.*
- Has a known history of active tuberculosis (TB; *Bacillus tuberculosis*).
- Is pregnant or breastfeeding or expecting to conceive children within the projected duration of the MNP, starting with the screening visit through 120 days after the last dose of pembrolizumab or placebo and 180 days following the end of chemoradiotherapy.

- Has had an allogenic tissue/solid organ transplant.

*For patients belonging to these exclusion criteria, exemption from exclusion can be considered in selected patients with pre-existing autoimmune disease with minimal activity and well-controlled chronic viral infections (such as viral hepatitis B and C or HIV) provided that the potential benefits and side effects have been discussed in depth by the treating physician with the specialist treating the situation concerned and with the patient. A decision to treat these groups of patients should always be discussed at a multidisciplinary level.

<p>Duration of the program</p>	<p>The inclusion of patients will start as soon as the FAMHP approval is obtained for this program.</p> <p>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.</p> <p>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, MSD Belgium 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.</p> <p>Treatment duration must be in line with the trial design of ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18, meaning a period of up to 2 years.</p> <p>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.</p> <p>MSD Belgium shall notify the FAMHP on any regulatory decision/outcome with regard to the marketing authorization status of the indication relevant to the MNP.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Six vials of Keytruda® (100 mg of pembrolizumab in 4 mL solution/vial) covering 3 treatment cycles will be delivered to the hospital pharmacy of the requesting physician within 5 working days after approval of initial request.</p> <p>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 12 weeks of treatment, this is 8 vials per resupply. Maximum 5 cycles of 200mg of Keytruda®/cycle) plus 15 cycles of 400mg of Keytruda®/cycle) will be covered; however, at the end of the MNP, the medication may be delivered for 1 cycle.</p>

<p>Responsible of the program</p>	<p><u>Responsible Person:</u> Katrien Willaert Medical Advisor Breast & GYN Malignancies</p> <p>MSD Belgium Vorstlaan 25 Boulevard Souverain Brussel 1170 Bruxelles Email: katrien.willaert@msd.com Tel: +32 (0)478 / 612 284</p> <p><u>responsible Physician:</u> Dr. Sven Van Rompaey</p> <p>MSD Belgium Vorstlaan 25 Boulevard Souverain Brussel 1170 Bruxelles Phone: +32 475 82 06 39 Email: Dpoc_belux@msd.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>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.</p>

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>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.</p> <p>Line listings should include SUSARs that occur worldwide in clinical trials with Keytruda and in this MNP.</p> <p>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:</p>				
	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%)	
<p>n = number of subjects who have experienced the SAR</p> <p>*Rare cases of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, some of them with fatal outcome, have been observed.</p>					

[Informations résumées Français](#)

[Informations résumées Français](#)

[Samengevatte informatie Nederlands](#)

Informations résumées_Français

<p>Nom du médicament</p>	<p>Keytruda®</p>
<p>Indication et conditions d'utilisation</p>	<p>Programme d'accompagnement médical du traitement du cancer du col de l'utérus localement avancé de stade III-IVA, selon la classification FIGO 2014, avec le pembrolizumab en association à une chimioradiothérapie (chimiothérapie associée à une radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie), chez les adultes n'ayant reçu aucun traitement définitif préalable.</p> <p>Forme : solution à diluer pour perfusion.</p> <p>Dosage : 25 mg/ml de solution à diluer pour perfusion. Un flacon de 4 ml de concentré contient 100 mg de pembrolizumab. Chaque ml de solution concentrée contient 25 mg de pembrolizumab.</p> <p>Voie d'administration : le KEYTRUDA® doit être administré par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Le KEYTRUDA® ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux. Posologie : la dose recommandée de KEYTRUDA® est de 200 mg toutes les 3 semaines pendant 5 cycles, puis de 15 cycles de 400 mg toutes les 6 semaines.</p>

<p>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patientes sont admises dans le programme</p>	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <p>Pour pouvoir participer à ce programme d'accompagnement médical, la patiente doit répondre à tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La patiente) donne son consentement éclairé écrit avant son inclusion dans le programme d'accompagnement médical. - La patiente n'est pas éligible à une étude clinique avec Keytruda® (pembrolizumab) ni à une étude clinique pour le traitement du cancer du col de l'utérus localement avancé. - La patiente n'est pas éligible à un traitement ou ne peut pas être traitée de façon satisfaisante avec les options thérapeutiques alternatives approuvées et disponibles dans le commerce ET remboursées en Belgique pour le cancer du col de l'utérus localement avancé, selon les directives cliniques actuelles, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité. - La patiente est atteinte d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de stade III-IVA, selon la classification FIGO 2014 (avec ou sans envahissement ganglionnaire). - La patiente présente un carcinome épidermoïde, un adénocarcinome ou un carcinome adénosquameux du col de l'utérus confirmé histologiquement. - La patiente n'a jamais reçu auparavant de traitement chirurgical, radiologique ou systémique définitif pour un cancer du col de l'utérus et n'a jamais reçu d'immunothérapie. (Elle peut avoir bénéficié d'une intervention chirurgicale antérieure pour une tumeur localisée du col de l'utérus.) - La patiente sera traitée par radiothérapie définitive avec cisplatine concomitant. - La patiente présente un statut de performance ECOG de 0 ou 1 dans les 7 jours précédant la première dose de Keytruda (pembrolizumab). - La patiente est de sexe féminin et est âgée d'au moins 18 ans au moment de la signature du consentement éclairé. - Une patiente est éligible à condition de ne pas être enceinte, de ne pas allaiter et d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement avec Keytruda (pembrolizumab) et pendant au moins 4 mois après la dernière dose de Keytruda. , - La patiente présente une maladie évaluable par radiographie, qu'elle soit mesurable ou non. - La patiente présente une fonction organique adéquate, telle que définie par le médecin traitant. <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <p>Toute patiente répondant à l'un des critères suivants n'est pas éligible à ce programme d'accompagnement médical :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La patiente présente un sous-type histologique différent de ceux autorisés dans les critères d'inclusions, à savoir les carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes ou carcinomes adénosquameux du col de l'utérus - La patiente présente un cancer du col de l'utérus de stade FIGO 2014 IB2-IIB (avec envahissement ganglionnaire) ou IVB. - La patiente a déjà subi une hystérectomie, définie comme l'ablation de l'utérus entier, ou subira une hystérectomie dans le cadre du traitement initial de son cancer du col de l'utérus. (Les femmes ayant subi une hystérectomie partielle/subtotale pour des raisons autres que le cancer du col de l'utérus peut participer à ce programme
--	--

d'accompagnement médical).

-

- La patiente présente une hydronéphrose bilatérale, à moins qu'au moins un côté ait été stenté ou résolu par la mise en place d'une néphrostomie.
- L'anatomie ou la géométrie de la tumeur, ou toute autre raison ou contre-indication, ne permettent, pas un traitement par curiethérapie intracavitaire ou par une combinaison de curiethérapie intracavitaire et interstitielle.
- La patiente a bénéficié d'un traitement par des agents immunostimulants systémiques (vaccins bactériens ou viraux, facteurs de stimulation des colonies, interférons, interleukines et combinaisons de vaccins) dans les 6 semaines ou dans les 5 demi-vies du médicament (suivant la durée la plus courte) avant l'administration de la première dose.
- La patiente a bénéficié d'un traitement antérieur avec un agent anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2 ou avec un agent dirigé contre un autre récepteur stimulant ou co-inhibiteur des lymphocytes T (CTLA-4, OX-40, CD137, etc.).
- La patiente a bénéficié d'un traitement anticancéreux systémique antérieur, incluant les agents expérimentaux, dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans ce programme.
- La patiente participe actuellement ou a participé à une étude sur un agent expérimental ou a utilisé un dispositif expérimental dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans ce programme (les patientes en phase de suivi d'une étude expérimentale peuvent participer à condition que 4 semaines se soient écoulées depuis l'administration de la dernière dose de l'agent expérimental précédent).
- La patiente présente une contre-indication à l'utilisation du cisplatine.
- La patiente présente un diagnostic de déficit immunitaire ou a reçu un traitement stéroïde systémique chronique (à raison de plus de 10 mg par jour d'équivalent prednisone) ou toute autre forme de traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant la première dose du médicament.
- La patiente présente une autre tumeur maligne connue en progression ou ayant nécessité un traitement actif au cours des 3 dernières années. (Cette exclusion ne concerne pas les patientes atteintes d'un carcinome basocellulaire de la peau, d'un cancer épidermoïde de la peau ou d'un carcinome *in situ* [carcinome du sein, cancer cervical *in situ*, etc.] ayant suivi un traitement potentiellement curatif.)
- La patiente présentant une hypersensibilité sévère (\geq grade 3) au pembrolizumab et/ou à l'un de ses excipients.
- La patiente présentant une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique au cours des 2 dernières années (avec utilisation d'agents modificateurs de la maladie, de corticostéroïdes ou de médicaments immunosuppresseurs). Un traitement de substitution (thyroxine, insuline ou corticothérapie physiologique de substitution en cas d'insuffisance surrénale ou hypophysaire) est autorisé*, car il n'est pas considéré comme une forme de traitement systémique.

- La patiente présente des antécédents de pneumopathie inflammatoire (non infectieuse) ayant nécessité l'administration de stéroïdes ou souffre actuellement d'une pneumopathie inflammatoire.
- La patiente souffre d'une infection active nécessitant un traitement systémique.
- La patiente a des antécédents connus d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)*.
- La patiente a des antécédents connus d'infection par le virus de l'hépatite B (antigène de surface de l'hépatite B [HBsAg] réactif) ou par le virus de l'hépatite C actif (détection de l'ARN [qualitatif] du VHC)*.
- La patiente a des antécédents connus de tuberculose active (TB – *Bacillus tuberculosis*).
- La patiente est enceinte, allaite ou est en attente de conception d'enfants pendant la durée prévue du programme d'accompagnement médical à compter de la visite de sélection jusqu'à 120 jours après la dernière dose de pembrolizumab ou de placebo et 180 jours après la fin de la chimioradiothérapie.
- La patiente a subi une greffe allogénique de tissu ou une transplantation d'organe plein.

*Lorsque les patientes répondent à ces critères d'exclusion, une dérogation à l'exclusion est envisageable si elles ont été sélectionnées et souffrent d'une maladie auto-immune préexistante avec une activité minimale et d'infections virales chroniques bien contrôlées (hépatites virales B et C ou VIH). Les avantages et les effets indésirables potentiels doivent faire l'objet d'une discussion approfondie entre le médecin traitant, le spécialiste traitant de la situation concernée et la patiente. La décision de traiter ces groupes de patientes doit toujours faire l'objet d'une discussion au niveau multidisciplinaire.

	-
--	---

<p>Durée</p>	<p>L'inclusion des patientes commencera dès que ce programme aura reçu l'accord de l'AFMPS.</p> <p>Le programme d'accompagnement médical durera de sa publication sur le site Web de l'AFMPS jusqu'à ce que le Keytruda® soit disponible dans le commerce dans l'indication envisagée en Belgique, que la procédure de remboursement ait pris fin (quelle qu'en soit l'issue) ou que l'autorisation de mise sur le marché ait été refusée.</p> <p>À la fin du programme, les patientes y ayant participé recevront le médicament commercialement disponible. Le requérant continuera à fournir gratuitement le Keytruda® aux patientes qui participaient déjà au programme, selon les modalités de ce dernier, sauf décision contraire basée sur le jugement clinique du médecin traitant, qui est l'autorité compétente, tant que ce médicament ne sera pas disponible dans le commerce en Belgique pour l'indication correspondante.</p> <p>La durée du traitement doit être conforme à la conception de l'étude ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18, soit une période maximale de 2 ans.</p> <p>Les modalités d'un programme sont adaptables à tout moment à la demande des autorités compétentes, par exemple si des données scientifiques venaient à l'exiger.</p> <p>MSD Belgium informera l'AFMPS de toute décision/tout résultat réglementaire concernant le statut de l'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée par le programme d'accompagnement médical.</p>
<p>Conditions de distribution</p>	<p>Si la patiente donne son consentement écrit informé et volontaire (ICF), le médecin traitant devra remplir un formulaire de demande initiale ainsi qu'un formulaire de Déclaration du Médecin qui seront soumis au médecin responsable du programme. Le médecin traitant devra renseigner à la pharmacie de l'hôpital toutes les informations nécessaires à la fourniture du traitement.</p> <p>Le médecin responsable donnera son avis en remplissant le formulaire de Déclaration du Médecin concernant l'admissibilité de la patiente au programme d'accompagnement médical en tenant compte de la possibilité d'inclure la patiente 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.</p> <p>Six flacons de Keytruda® (contenant 100 mg de pembrolizumab dans une solution de 4 ml/flacon) couvrant 3 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 subséquentes de Keytruda® pour le traitement de la patiente, le médecin traitant devra remplir une demande de réapprovisionnement. MSD Belgium assurera la livraison du médicament dans des délais opportuns pour les 12 semaines de traitement suivantes, soit 8 flacons par réapprovisionnement. Le traitement couvre</p> <p>5 cycles de 200 mg de Keytruda®/cycle et 15 cycles de 400 mg de Keytruda®/cycle maximum. À la fin du programme d'accompagnement médical, une livraison d'un cycle de médicament est toutefois possible.</p>

<p>Responsable</p>	<p><u>Responsable :</u> Katrien Willaert Conseillère médical, tumeurs malignes gynécologiques et du sein</p> <p>MSD Belgium Boulevard Souverain 25 1170 Bruxelles E-mail : katrien.willaert@msd.com Tél. : +32 (0)478 / 612 284</p> <p><u>Médecin responsable :</u> Dr Sven Van Rompaey</p> <p>MSD Belgium Boulevard Souverain 25 1170 Bruxelles Tél. : +32 475 82 06 39 E-mail : Dpoc_belux@msd.com</p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés sont traités</p>	<p>Les médicaments délivrés suite à une demande individuelle concernant une patiente dans le cadre du programme d'accompagnement médical sont uniquement destinés à cette patiente. Il n'est possible de transférer les médicaments à une autre patiente incluse dans le programme d'accompagnement médical qu'après réception de l'approbation de MSD.</p> <p>En l'absence de transfert des médicaments non utilisés à une autre patiente, ils doivent être détruits dans un établissement approprié le plus rapidement possible après que la patiente ait arrêté le programme d'accompagnement médical. Tous les flacons ouverts devront être détruits par le pharmacien de l'hôpital conformément aux pratiques courantes.</p>

Toutes les patientes traitées par Keytruda® seront considérées comme évaluables pour leur sécurité. Le médecin traitant est en charge de la notification de tous les événements indésirables (EI) (graves et non graves) conformément aux réglementations locales en vigueur. Il signalera les EI sur le formulaire de signalement des événements indésirables et de la qualité du produit fourni. Pour signaler un EI, rendez-vous sur le portail MSD Safety Reporting Portal en cliquant sur le lien ([Landing Page MSD | Safety Reporting](#)) et suivez les instructions fournies.

Le médecin traitant doit déclarer tous les EI conformément à la notice de signalement des EI. Les EIGI (effets indésirables graves inattendus) signalés dans ce programme d'accompagnement médical seront répertoriés dans le rapport PSUR (rapport périodique actualisé de sécurité) et dans la dernière version de la brochure de l'investigateur. Pour se conformer à l'exigence d'énumération de l'article 108 §5 alinéa 3 de l'arrêté royal du 14/12/2006, les EIGI 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 listes doivent inclure les EIGI qui surviennent dans les études cliniques du Keytruda réalisées dans le monde entier et dans le cadre de ce programme d'accompagnement médical.

Les données relatives aux réactions indésirables immuno-médiées suivantes proviennent de patients ayant reçu 4 doses de pembrolizumab (2 mg/kg poids corporel toutes les 3 semaines, 10 mg/kg poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines, ou 200 mg toutes les 3 semaines) lors des études cliniques :

Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables inattendus graves

Classement des systèmes organiques (MedDRA)	Réaction indésirable grave	Nombre de sujets exposés (N) = 7 700		
		Toutes les réactions indésirables graves	Réactions indésirables graves fatales	Réactions indésirables graves mettant en jeu le pronostic vital
		n* (%)	n (%)	n (%)
Pneumopathie inflammatoire à immuno-médiée	Pneumopathie inflammatoire	324 (4,2 %)	9 (0,1 %)	19 (0,2 %)
Colite immuno-médiée	Colite	158 (2,1 %)	-	6 (0,1 %)
Hépatite immuno-médiée	Hépatite	80 (1,0 %)	-	8 (0,1 %)
Néphrite immuno-médiée	Néphrite	37 (0,5 %)	-	2 (< 0,1 %)
	Hypophysite	52 (0,7 %)	-	1 (< 0,1 %)
	Hyperthyroïdie	394 (5,2 %)	-	-
	Hypothyroïdie	939 (12,3 %)	-	-
Réactions cutanées sévères immuno-médiée	Réactions cutanées sévères*	130 (1,7 %)	1 (< 0,1 %)	1 (< 0,1 %)

n = nombre de sujets ayant fait l'objet d'une réaction indésirable grave

*De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, dont certains avec issue fatale, ont été observés.

[Samengevatte informatie Nederlands](#)

[Informations résumées Français](#)

[Samengevatte informatie Nederlands](#)

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Keytruda®
Naam actieve substantie	Pembrolizumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Medisch noodprogramma met pembrolizumab in combinatie met chemoradiotherapie (chemotherapie gecombineerd met uitwendige bestraling gevolgd door inwendige bestraling), voor de behandeling van lokaal gevorderde FIGO 2014 stadium III-IVbaarmoederhalskanker bij volwassenen die nog niet eerder een definitieve behandeling hebben gekregen.</p> <p>Vorm: concentraat voor oplossing voor infusie.</p> <p>Dosering: 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie. Één injectieflacon van 4 ml concentraat bevat 100 mg pembrolizumab. Elke ml concentraat bevat 25 mg pembrolizumab.</p> <p>Wijze van toediening: KEYTRUDA® moet worden toegediend via een intraveneus infuus gedurende 30 minuten. KEYTRUDA® mag niet worden toegediend als intraveneuze push- of bolusinjectie.</p> <p>Dosering: de aanbevolen dosis KEYTRUDA® is 200 mg elke 3 weken gedurende 5 cycli, gevolgd door 15 cycli van 400 mg elke 6 weken.</p>

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <p>Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit MNP (Medisch noodprogramma), moet de patiënt aan alle volgende criteria voldoen:</p> <ul style="list-style-type: none">- De patiënt geeft schriftelijke geïnformeerde toestemming voordat hij/zij wordt opgenomen in het medisch noodprogramma (MNP).- De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie met Keytruda® (pembrolizumab) en/of een andere klinische studie die wordt uitgevoerd bij patiënten met lokaal gevorderde baarmoederhalskanker- De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet adequaat worden behandeld volgens de huidige zorgstandaard, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid, met een alternatieve farmaceutische therapie die commercieel verkrijgbaar is in België EN die wordt vergoed voor de MNP-indicatie.- De patiënt heeft lokaal gevorderde baarmoederhalskanker, FIGO 2014 stadia III-IVA (lymfeklierpositieve ofwel lymfeklierkliernegatieve ziekte).- De patiënt heeft histologisch bevestigd plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom of adenosquameus carcinoom van de baarmoederhals.- De patiënt heeft nog niet eerder een definitieve chirurgische, bestralingstherapie of systemische therapie voor baarmoederhalskanker gekregen en heeft nog geen immunotherapie ontvangen. (Eerdere chirurgische ingrepen voor gelokaliseerde baarmoederhalstumoren zijn toegestaan.)- De patiënt zal worden behandeld met chemoradiotherapie op basis van cisplatinum.- De patiënt moet een ECOG prestatie status hebben van 0 of 1 binnen de 7 dagen vóór de eerste dosis Keytruda (pembrolizumab).- De patiënt is een vrouw die ten minste ≥ 18 jaar oud is op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.- Een vrouwelijke patiënt komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is of borstvoeding geeft, en een effectief anticonceptiemiddel neemt tijdens de behandeling en tot tenminste 4 maanden na het stopzetten van Keytruda®- De patiënt heeft een radiografisch evalueerbare ziekte die al dan niet meetbaar is.- De patiënt heeft een adequate orgaanfunctie zoals gedefinieerd door de behandelende arts. <p><u>Exclusiecriteria:</u></p> <p>Een patiënt die aan een van de volgende criteria voldoet, komt niet in aanmerking voor deelname aan dit MNP:</p>
---	--

- Heeft andere histologische subtypes dan die welke zijn toegestaan volgens inclusie criterium 5 (bijv. sarcoom, kleincelcarcinoom met neuroendocriene differentiatie, niet-epitheliale kanker).
- Heeft FIGO 2014 stadium IB2-IIB met betrokkenheid van lymfeklieren of IVB-ziekte.
- Heeft een eerdere hysterectomie ondergaan, gedefinieerd als verwijdering van de gehele baarmoeder, of zal een hysterectomie ondergaan als onderdeel van de initiële behandeling voor baarmoederhalskanker. (Vrouwen die om andere redenen dan CC een partiële/subtotale hysterectomie hebben ondergaan, komen in aanmerking voor deelname aan het MNP.)
- Heeft bilaterale hydronefrose, tenzij ten minste één zijde is gestent of verdwenen is door middel van een nefrostomie.
- Heeft anatomie of tumorgeometrie of een andere reden of contra-indicatie die niet kan worden behandeld met intracavitare brachytherapie of een combinatie van intracavitare en interstitiële brachytherapie.
- Is behandeld met systemische immuunstimulerende middelen zoals bacteriële of virale vaccins, koloniestimulerende factoren, interferonen, interleukinen en vaccincombinaties binnen 6 weken of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel, afhankelijk van wat korter is, vóór de eerste dosis.
- Is eerder behandeld met een anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel of met een middel gericht op een andere stimulerende of co-remmende T-celreceptor (bijv. CTLA-4, OX-40, CD137).
- Heeft binnen 4 weken voorafgaand aan opname in dit programma eerder systemische antikankertherapie gekregen, inclusief experimentele middelen.
- Neemt momenteel deel aan of heeft deelgenomen aan een onderzoek naar een experimenteel middel of heeft binnen 4 weken vóór opname in dit programma een experimenteel hulpmiddel gebruikt (patiënten die de vervolgfase van een studie zijn ingegaan, mogen deelnemen zolang dit 4 weken na de laatste dosis van het vorige studiegeneesmiddel is gebeurd).
- Heeft een contra-indicatie voor het gebruik van cisplatine.
- Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of wordt binnen 7 dagen vóór de eerste dosis van de medicatie behandeld met chronische systemische steroïden (bij een dosering van meer dan 10 mg prednison-equivalent per dag) of een andere vorm van immunosuppressieve therapie.
- Heeft een bekende bijkomende maligniteit die voortschrijdt of waarvoor in de afgelopen 3 jaar een actieve behandeling nodig is geweest. (Patiënten met basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoom *in situ* [bijv. borstcarcinoom, baarmoederhalskanker *in situ*] die mogelijk curatieve therapie hebben ondergaan, worden niet uitgesloten.)
- Heeft een ernstige overgevoeligheid (≥ graad 3) voor pembrolizumab en/of een van de hulpstoffen.
- Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor de afgelopen twee jaar systemische behandeling nodig was (d.w.z. met gebruik van ziektemodificerende middelen, corticosteroïden of immunosuppressiva). Substitutie therapie (bijv. thyroxine, insuline of fysiologische substitutie therapie met corticosteroïden voor bijnier- of hypofyse-

insufficiëntie) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling en is toegestaan.*

- Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor steroïden nodig waren of heeft een huidige pneumonitis.
- Heeft een actieve infectie waarvoor systemische therapie vereist is.
- Heeft een bekende voorgeschiedenis van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).*
- Heeft een bekende voorgeschiedenis van infectie met hepatitis B (gedefinieerd als reactief hepatitis B-oppervlakteantigeen [HBsAg]) of een bekende actieve hepatitis C-virusinfectie (gedefinieerd als HCV-RNA [kwalitatief]) wordt gedetecteerd.*
- Heeft een bekende geschiedenis van actieve tuberculose (TBC; *Bacillus tuberculosis*).
- Is zwanger, geeft borstvoeding of verwacht kinderen te krijgen binnen de verwachte duur van het MNP, te beginnen met het screeningsbezoek tot 120 dagen na de laatste dosis pembrolizumab of placebo en 180 dagen na het einde van de chemoradiotherapie.
- Heeft een transplantatie van allogeen weefsel/een niet-hol orgaan ondergaan.

*Voor patiënten die aan deze exclusiecriteria voldoen, kan vrijstelling van uitsluiting worden overwogen bij geselecteerde patiënten met een reeds bestaande auto-immuunziekte met minimale activiteit en goed gecontroleerde chronische virale infecties (zoals virale hepatitis B en C of HIV), op voorwaarde dat de mogelijke voordelen en bijwerkingen grondig zijn besproken door de behandelende arts met de specialist die de betreffende situatie behandelt en met de patiënt. Een beslissing om deze groepen patiënten te behandelen moet altijd op multidisciplinair niveau worden besproken.

<p>Looptijd</p>	<p>De inclusie van patiënten start zodra de goedkeuring van het FAGG voor dit programma is verkregen.</p> <p>Het MNP loopt vanaf de publicatie op de FAGG-website tot Keytruda® commercieel verkrijgbaar is in België wanneer de geplande indicatie- of vergoedingsprocedure is beëindigd (ongeacht de uitkomst) of de goedkeuring voor het in de handel brengen niet is verleend.</p> <p>Op het moment dat het programma eindigt, zullen patiënten die deelnemen aan het programma overschakelen naar het commercieel verkrijgbare geneesmiddel. Zolang Keytruda® in België echter niet commercieel verkrijgbaar is voor de indicatie van het programma, zal MSD België het geneesmiddel gratis blijven verstrekken aan de patiënten die al in het programma waren opgenomen, volgens de modaliteiten van het gesloten programma, tenzij anders wordt besloten zoals bepaald op basis van het klinische oordeel van de behandelende arts, zijnde de bevoegde autoriteit.</p> <p>De behandelingsduur moet in overeenstemming zijn met de studieopzet van ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18, dat wil zeggen een periode van maximaal 2 jaar.</p> <p>De modaliteiten van een programma kunnen op elk moment op verzoek van de bevoegde autoriteiten worden aangepast, bijvoorbeeld in het geval dat wetenschappelijke gegevens een dergelijke wijziging noodzakelijk zouden maken. MSD Belgium stelt het FAGG op de hoogte van elk regelgevend besluit/resultaat met betrekking tot de status van de vergunning voor het in de handel brengen van de indicatie die relevant is voor het MNP.</p>
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>Nadat de patiënt en vrijwillige schriftelijke toestemming (ICF) heeft gegeven, moet de behandelend arts een initieel aanvraagformulier en een Artsenverklaring invullen die worden ingediend bij de verantwoordelijke arts van het programma. De behandelend arts moet alle informatie die nodig is voor de levering van de behandeling aan de ziekenhuisapotheek, verstrekken.</p> <p>De verantwoordelijke arts zal zijn advies geven door het aanvullen van de Artsenverklaring over 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 geeft zijn gemotiveerd advies binnen 48 uur aan de verantwoordelijke van het programma. De verantwoordelijke van het programma zal Keytruda® alleen ter beschikking stellen van de behandelende arts als het advies van de verantwoordelijke arts positief is.</p> <p>Zes injectieflacons Keytruda® (100 mg pembrolizumab in 4 ml oplossing/injectieflacon) die 3 behandelingscycli bestrijken, worden binnen 5 werkdagen na goedkeuring van het eerste verzoek aan de ziekenhuisapotheek van de verzoekende arts geleverd.</p> <p>In het geval van verdere voorschriften van Keytruda® voor de behandeling van de patiënt, moet de behandelend arts een verzoek voor herbevoorrading invullen. MSD Belgium verzekert een tijdige levering van de medicatie voor de volgende 12 weken behandeling; dit zijn 8 injectieflacons per herbevoorrading. Maximaal 5 cycli van 200 mg Keytruda®/cyclus) plus 15 cycli van 400 mg Keytruda®/cyclus) worden gedekt; aan het einde van de MNP kan de medicatie echter slechts voor 1 cyclus worden afgeleverd..</p>

<p>Verantwoordelijke</p>	<p><u>Verantwoordelijke persoon:</u> Katrien Willaert Medisch adviseur Borst- en gynaecologische maligniteiten</p> <p>MSD Belgium Vorstlaan 25 1170 Brussel E-mail: katrien.willaert@msd.com Tel.: +32 (0)478 / 612 284</p> <p><u>verantwoordelijke arts:</u> Dr. Sven Van Rompaey</p> <p>MSD Belgium Vorstlaan 25 1170 Brussel Telefoon: +32 475 82 06 39 E-mail: Dpoc_belux@msd.com</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>De medicatie die in het kader van het MNP voor een individuele patiëntaanvraag wordt geleverd, kan alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt. Ongebruikte medicatie kan alleen worden overgedragen aan een andere patiënt die is opgenomen in het MNP na goedkeuring door MSD.</p> <p>Als ongebruikte medicatie niet wordt overgedragen aan een andere patiënt, moet deze zo snel mogelijk na het stopzetten van het MNP in een geschikte faciliteit worden vernietigd. Alle geopende injectieflacons moeten volgens de standaardpraktijk door de ziekenhuisapotheker worden vernietigd.</p>

Alle patiënten die een behandeling met Keytruda® krijgen, worden beschouwd als beoordeelbaar voor de veiligheid. De behandelende arts is verantwoordelijk voor het melden van alle bijwerkingen (ernstige en niet-ernstige bijwerkingen) in overeenstemming met de toepasselijke lokale regelgeving. De behandelende arts zal bijwerkingen melden op het voorziene formulier voor bijwerkingen en productkwaliteitsverslagen. Om een bijwerking te melden, gaat de arts naar het MSD Safety Reporting Portal door op de volgende link te klikken ([Landing Page MSD | Safety Reporting](#)) (en volgt de arts de instructies voor de bijwerking).

De behandelende arts moet eventuele bijwerkingen melden in overeenstemming met het pakket voor het rapporteren van bijwerkingen. De SUSAR's die in dit MNP zijn geregistreerd, worden vermeld in het Periodic Safety Update Report (PSUR) en in de laatste versie van de onderzoekersbrochure. Om te voldoen aan de tabellijstvereiste van art. 108 §5 alinea 3 van het Koninklijk Besluit van 14/12/2006, zullen naast deze PSUR en de laatste versie van de onderzoekersbrochure aanvullende SUSAR's worden verstrekt die zijn aangemeld na de laatste versie van de PSUR.

De tabellijst moeten SUSAR's bevatten die wereldwijd voorkomen in klinische studies met Keytruda en in dit MNP.

De gegevens voor de volgende immuungemedieerde bijwerkingen zijn gebaseerd op patiënten die pembrolizumab kregen toegediend in 4 doses (2 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken, 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 of 3 weken, of 200 mg elke 3 weken) in klinische studies en worden hieronder weergegeven:

Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen

Systeemorgaanklasse (MedDRA)	SAR's	Aantal blootgestelde proefpersonen (N) = 7700		
		Alle SAR's	Het optreden van dodelijke SAR's	Het optreden van levensbedreigende SAR's
		n* (%)	n (%)	n (%)
Immuungemedieerde pneumonitis	Pneumonitis	324 (4,2%)	9 (0,1%)	19 (0,2%)
Immuungemedieerde colitis	Colitis	158 (2,1%)	-	6 (0,1%)
Immuungemedieerde hepatitis	Hepatitis	80 (1,0%)	-	8 (0,1%)
Immuungemedieerde nefritis	Nefritis	37 (0,5%)	-	2 (< 0,1%)
	Hypofysitis	52 (0,7%)	-	1 (< 0,1%)
	Hyperthyroïdie	394 (5,2%)	-	-
	Hypothyroïdie	939 (12,3%)	-	-
Door het immuunsysteem veroorzaakte ernstige huidreacties	Ernstige huidreacties*	130 (1,7%)	1 (< 0,1%)	1 (< 0,1%)

n = aantal patiënten die de SAR hebben meegemaakt

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