

[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 Keytruda® (pembrolizumab) for the adjuvant treatment of renal cell carcinoma patients with intermediate-high risk and high risk of recurrence after nephrectomy</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 17 cycles.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p><b><u>Inclusion criteria:</u></b></p> <p>In order to be eligible for participation in this Medical Need Program (MNP), the patient must meet all the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The patient (legally acceptable representative if applicable) provides written informed consent before inclusion in the MNP.</li> <li>- The patient is not eligible for a clinical trial running with Keytruda® (pembrolizumab) or another Investigational Medicinal Product (IMP) in the MNP indication based on consultation of the following websites (<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> and <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>).</li> <li>- 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.</li> <li>- The patient is at least 18 years of age on day of signing ICF.</li> <li>- The patient has histologically confirmed diagnosis of RCC with clear cell component with or without sarcomatoid features.</li> <li>- The patient has intermediate-high risk or high risk RCC as defined by the following pathological tumour-node-metastasis and Fuhrman grading status (56-58): <ul style="list-style-type: none"> <li>o Intermediate-high risk RCC: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pT2, Gr. 4 or sarcomatoid, N0, M0</li> <li>▪ pT3, Any Gr., N0, M0</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ High risk RCC:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pT4, Any Gr. N0, M0</li> <li>▪ pT Any stage, Any Gr., N+, M0</li> </ul> </li> <li>- The patient has received no prior radiotherapy or systemic therapy for RCC (except start of pembrolizumab while awaiting MNP).</li> <li>- The patient has undergone a partial nephroprotective or radical complete nephrectomy.</li> <li>- The patient should start treatment with pembrolizumab ≤12 weeks after surgery.</li> <li>- The patient is tumour-free as assessed by the treating physician and validated by either CT or MRI scan of the brain and chest, abdomen, and pelvis and a bone scan.</li> <li>- The patient has adequate organ function as defined by the treating physician.</li> </ul> <p><b><u>Exclusion criteria:</u></b></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"> <li>- The patient is eligible for standard reimbursement of a treatment with pembrolizumab outside this MNP.</li> <li>- The patient has a history of (non-infectious) pneumonitis that required steroids or has current pneumonitis.</li> <li>- The patient has severe hypersensitivity (≥Grade 3) to pembrolizumab and/or any of its excipients (L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80 (E433), water for injections).</li> <li>- The patient is pregnant or breastfeeding or expecting to conceive or father children within the projected duration of the MNP. Information on fertility, pregnancy and lactation are detailed in section 4.6 of the SmPC (Appendix 6).</li> <li>- The patient has a condition, therapy, or lab abnormality deemed unsuitable for inclusion by the treating physician. This includes, but is not limited to: prior anticancer therapy, monoclonal antibodies, chemotherapy, investigational agents, systemic corticosteroids, immunosuppressants, live vaccines within 30 days, solid organ transplants with rejection risk, immunodeficiency, active autoimmune disease, or uncontrolled active infections (such as hepatitis B/C, HIV, tuberculosis). Information on warnings, precautions &amp; undesirable effects are detailed in section 4.4 and 4.8 of the SmPC (Appendix 6).</li> </ul> <p><b><u>Inclusion process:</u></b></p> <p>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 (in writing or by an electronic way). Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working. 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</p>
--	---

	<p>of the program. The responsible of the program will only make pembrolizumab (Keytruda®) available to the treating physician if the advice of the responsible physician is positive.</p> <p>For this program, the responsible physician will be an employee of MSD Belgium BV/SRL. In order to guarantee the protection of personal information, a waiver to establish an alternative coded central registry of patients included in the MNP is requested. A patient identification number will be assigned to the patient by the treating physician.</p> <p><b>References:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.</li> <li>2. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer. 2003;97(7):1663-71.</li> <li>3. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet. 2009;373(9669):1119-32.</li> </ol>
<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 Keytruda® reimbursement procedure has ended (regardless of the outcome) for the envisaged indication.</p> <p>At the time the program ends patients participating in the program must switch to the commercially available medicinal product. However, as long as Keytruda® is not reimbursed 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 by the clinical judgement of the treating physician and the competent authority for scientific reasons.</p> <p>Treatment duration must be in line with the trial design of KEYNOTE-564, meaning a period of approximately 1 year (i.e. 17 cycles).</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 BV/SRL shall notify the FAMHP on any regulatory decision/outcome with regard to the marketing authorisation status of the indication relevant to the MNP.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>The treating physician will request the inclusion of a new patient in the MNP. Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working.</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. In case of a</p>

	resupply, MSD Belgium BV/SRL will ensure a timely delivery of the medication for the following 12 weeks of treatment, this is 8 vials per resupply. Maximum 17 cycles of 200mg of Keytruda®/cycle will be covered.
Responsible of the program	<p><u>Responsible Person:</u> Lise De Smedt Medical Advisor GU MSD Belgium Vorstlaan 25 Boulevard Souverain 1170 Brussel Bruxelles Phone: +32 473 799 780 Email: <a href="mailto:lise.de.smedt@msd.com">lise.de.smedt@msd.com</a></p> <p><u>Responsible physician:</u> Dr. Sven Van Rompaey MSD Belgium Vorstlaan 25 Boulevard Souverain Brussel 1170 Bruxelles Phone: +32 475 82 06 39 Email: <a href="mailto:dpoc_belux@msd.com">dpoc_belux@msd.com</a></p>
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	<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 (AE Intake Form) provided. All AEs (serious and non-serious), pregnancy and Product Quality Complaints (PQCs) following the use of Keytruda® will be collected and must be reported to MSD.</p> <p>The AEs will be reported following the below steps:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The healthcare professional (HCP) downloads the AE Intake Form from the Telemed platform;</li> <li>- The treating physician completes the AE Intake Form, pre-populated with the MNP Program ID number and MNP title;</li> <li>- The HCP will send the AE Intake Form from the Telemed platform via email to <a href="mailto:pharmacovigilance.belux@msd.com">pharmacovigilance.belux@msd.com</a> or via the MSD Safety Reporting Portal within one (1) business day. To navigate to the MSD Safety Reporting Portal, please click on the following link (Landing Page MSD   Safety Reporting), choose "Country" and follow the instructions provided in the AE Reporting package available on the medical need program platform and annexed to this protocol (Appendix 7).</li> </ul>

	<p>Alternately, in case technical issues with the MSD Safety Reporting Portal prevent reporting within one (1) business day, a copy of the form can be faxed to MSD local fax number: 02/332.13.79 or sent by secure email to: <a href="mailto:pharmacovigilance.belux@msd.com">pharmacovigilance.belux@msd.com</a>.</p> <p>In any case, MSD may request additional information on the case if this is required for the evaluation of the reported event.</p> <p>The treating physician should report any AEs in line with the AE Reporting package. The suspected unexpected serious adverse reactions (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>The latest version of the risk minimisation activities (RMA) material for Keytruda® is available on the website of the agency:</p> <p>EN  <a href="https://medicinesdatabase.be/medicine/62bc248f8ab5583c1890f205/rma">https://medicinesdatabase.be/medicine/62bc248f8ab5583c1890f205/rma</a></p> <p>FR  <a href="https://basededonneesdesmedicaments.be/medicament/62bc248f8ab5583c1890f205/rma">https://basededonneesdesmedicaments.be/medicament/62bc248f8ab5583c1890f205/rma</a></p> <p>NL  <a href="https://genesmiddelendatabank.be/genesmiddel/62bc248f8ab5583c1890f205/rma">https://genesmiddelendatabank.be/genesmiddel/62bc248f8ab5583c1890f205/rma</a></p> <p>Any new update of the RMA material will be provided to the agency but will not necessarily be added as an amendment to the present MNP protocol. Data for the following immune-mediated adverse reactions are based on 7631 patients who received pembrolizumab across 4 doses (2 mg/kg bw every 3 weeks, 200 mg every 3 weeks, or 10 mg/kg bw every 2 or 3 weeks) in clinical studies. In this patient population, the median observation time was 8.5 months (range: 1 day to 39 months). The most frequent adverse reactions with pembrolizumab were fatigue (31%), diarrhoea (22%), and nausea (20%). Most adverse reactions reported for monotherapy were of Grades 1 or 2 severity. The most serious adverse reactions were immune-mediated adverse reactions and severe infusion-related reactions. The incidences of immune-mediated adverse reactions were 37% all Grades and 9% for Grades 3–5 for pembrolizumab monotherapy in the adjuvant setting and 25% all Grades and 6% for Grades 3–5 in the metastatic setting. No new immune-mediated adverse reactions were identified in the adjuvant setting.</p>
--	--

System Organ Class (MedDRA)	SARs	Number of subjects exposed (N) = 7631		
		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%)
Immune-mediated endocrinopathies	Adrenal insufficiency	74 (1.0%)	-	4 (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 serious adverse reactions  
\*Rare cases of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, some of them with fatal outcome, have been observed.

Section 5.4 of the Investigator Brochure provides further details on the safety profile of the pembrolizumab.

Further information regarding special warnings and precautions related to pembrolizumab can be found in Section 4.4 of the SmPC (Appendix 6).

Details concerning fertility, pregnancy, and lactation are outlined in Section 4.6 of the SmPC (Appendix 6).

Section 4.8 of the SmPC contains additional information on undesirable effects associated with pembrolizumab (Appendix 6).

## Informations résumées\_Français

Nom du médicament	Keytruda®
Nom de la substance active	Pembrolizumab
Indication et conditions d'utilisation	<p>Programme d'accompagnement médical avec Keytruda® (pembrolizumab) pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un carcinome rénal à risque intermédiaire-élevé et à risque élevé de récurrence après une néphrectomie.</p> <p>Forme : concentré pour solution à diluer pour perfusion.</p> <p>Dosage : concentré à 25 mg/mL pour solution à diluer pour perfusion. Un flacon de 4 mL de concentré contient 100 mg de pembrolizumab. Chaque mL de concentré contient 25 mg de pembrolizumab.</p> <p>Voie d'administration : KEYTRUDA® doit être administré par perfusion intraveineuse sur une durée de 30 minutes. KEYTRUDA® ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus.</p> <p>Posologie : La dose recommandée de KEYTRUDA® est de 200 mg toutes les 3 semaines pendant 17 cycles.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p><b><u>Critères d'inclusion :</u></b></p> <p>Afin d'être éligible à la participation ce programme d'accompagnement médical, le patient doit répondre à tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le patient (ou son représentant légalement acceptable, le cas échéant) fournit un consentement éclairé écrit avant d'être inclus dans le programme d'accompagnement médical.</li> <li>- Le patient n'est pas éligible à une étude clinique avec Keytruda® (pembrolizumab) ou un autre Produit Médicamenteux à Usage Expérimental dans l'indication du programme d'accompagnement médical, basé sur la consultation des sites suivants (<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> et <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>)</li> <li>- 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 qui sont remboursées pour l'indication concernée, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité.</li> <li>- Le patient a au moins 18 ans le jour de la signature du consentement éclairé.</li> <li>- Le patient a un diagnostic histologiquement confirmé de carcinome rénal avec composante à cellules claires avec ou sans caractéristiques sarcomatoïdes.</li> <li>- Le patient présente un carcinome rénal à risque intermédiaire-élevé ou à risque élevé, tel que défini par le statut pathologique de la classification tumorale-nodale-métastatique et le grade de Fuhrman (1-3) : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Carcinome rénal à risque intermédiaire-élevé :</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stade tumoral pathologique 2 (pT2), grade nucléaire 4 ou sarcomatoïde, absence d'envahissement ganglionnaire (N0), absence de métastases (M0)</li> <li>▪ pT3, tout grade, N0, M0</li> <li>○ Carcinome rénal à risque élevé:             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pT4, tout grade, N0, M0</li> <li>▪ pT tout stade, tout grade, N+, M0</li> </ul> </li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le patient n'a pas reçu de radiothérapie ou de traitement systémique préalable pour un carcinome rénal avancé (sauf début de pembrolizumab en attente du programme d'accompagnement médical).</li> <li>- Le patient a subi une néphrectomie partielle ou radicale complète.</li> <li>- Le patient doit commencer le traitement par pembrolizumab ≤12 semaines après la chirurgie.</li> <li>- Le patient est exempt de tumeur, tel qu'évalué par le médecin traitant et confirmé par une tomодensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau ainsi que du thorax, de l'abdomen et du pelvis, et une scintigraphie osseuse.</li> <li>- Le patient présente une fonction organique adéquate, telle que définie par le médecin traitant.</li> </ul> <p><b>Critères d'exclusion :</b></p> <p>Un patient répondant à l'un des critères suivants n'est pas éligible pour participer à ce programme d'accompagnement médical:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le patient est éligible pour un remboursement standard d'un traitement par pembrolizumab en dehors de programme d'accompagnement médical.</li> <li>- Le patient a des antécédents de pneumonite (non infectieuse) ayant nécessité des stéroïdes ou présente actuellement une pneumonite.</li> <li>- Le patient présente une hypersensibilité sévère (≥Grade 3) au pembrolizumab et/ou à l'un de ses excipients (L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80 (E433), eau pour préparations injectables).</li> <li>- Le patient est enceinte ou allaite, ou prévoit de concevoir ou de procréer des enfants pendant la durée prévue du programme d'accompagnement médical. Les informations sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement sont détaillées dans la section 4.6 du RCP (Annexe 6).</li> <li>- Le patient présente une condition, un traitement ou une anomalie de laboratoire jugée inappropriée pour l'inclusion par le médecin traitant. Cela inclut, mais n'est pas limité à : traitement anticancéreux préalable, anticorps monoclonal, chimiothérapie agent expérimental, corticostéroïdes systémiques, immunosuppresseurs, vaccins vivants dans les 30 jours, greffes d'organes solides avec risque de rejet, immunodéficiences, maladie auto-immune active ou infections actives non contrôlées (comme l'hépatite B/C, le VIH, la tuberculose). Les informations sur les avertissements, les précautions et les effets indésirables sont détaillées dans les sections 4.4 et 4.8 du RCP (Annexe 6).</li> </ul> <p><b>Processus d'inclusion:</b></p>
--	---

	<p>Le médecin traitant devra compléter un formulaire de demande initial et un formulaire de déclaration du médecin, qui seront soumis au médecin responsable du programme (par écrit ou par voie électronique).</p> <p>Le médecin responsable donnera son avis en complétant le formulaire de déclaration du médecin concernant l'admissibilité du patient au MNP, 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 le pembrolizumab (Keytruda®) à disposition du médecin traitant que si l'avis du médecin responsable est positif. Pour ce programme, le médecin responsable sera un employé de MSD Belgium BV/SRL. Afin de garantir la protection des informations personnelles, une dérogation est demandée pour établir un registre central alternatif codé des patients inclus dans le MNP. Un numéro d'identification du patient sera attribué par le médecin traitant.</p> <p><b>Références :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.</li> <li>2. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer. 2003;97(7):1663-71.</li> <li>3. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet. 2009;373(9669):1119-32.</li> </ol>
Durée	<p>L'inclusion des patients commencera dès l'obtention de l'approbation de l'AFMPS pour ce programme.</p> <p>Le programme de besoin médical se déroulera à partir de la publication sur le site web de l'AFMPS jusqu'à la fin de la procédure de remboursement de Keytruda® pour l'indication envisagée (indépendamment du résultat).</p> <p>Au moment où le programme prend fin, les patients participant au programme doivent passer au médicament disponible commercialement. Cependant, tant que Keytruda® n'est pas remboursé en Belgique pour l'indication du programme, le demandeur continuera à fournir gratuitement le médicament à ces patients déjà inclus dans le programme, selon les modalités du programme fermé, sauf décision contraire basée sur le jugement clinique du médecin traitant et de l'autorité compétente pour des raisons scientifiques.</p> <p>La durée du traitement doit être conforme à la conception de l'étude KEYNOTE-564, soit une période d'environ 1 an (c'est-à-dire 17 cycles).</p> <p>Les modalités d'un programme peuvent être adaptées sur demande des autorités compétentes à tout moment, par exemple en cas de nécessité de modification basée sur des données scientifiques.</p>

	MSD Belgium BV/SRL informera l'AFMPS de toute décision/résultat réglementaire concernant le statut d'autorisation de mise sur le marché de l'indication pertinente pour le programme d'accompagnement médical.
Conditions de distribution	<p>Le médecin traitant demandera l'inclusion d'un nouveau patient dans le programme d'accompagnement médical. Les patients auront accès au médicament uniquement à l'hôpital où travaille le médecin prescripteur.</p> <p>Six flacons de Keytruda® (100 mg de pembrolizumab dans 4 mL de solution par 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.</p> <p>En cas de réapprovisionnement, MSD Belgium BV/SRL veillera à une livraison rapide des médicaments pour les 12 semaines de traitement suivantes, soit 8 flacons par réapprovisionnement. Un maximum de 17 cycles de 200 mg de Keytruda® par cycle sera pris en charge.</p>
Responsable	<p><u>Responsable:</u> Lise De Smedt Medical Advisor GU</p> <p>MSD Belgium Boulevard Souverain 25 1170 Bruxelles Phone: +32 473 799 780 Email: <a href="mailto:lise.de.smedt@msd.com">lise.de.smedt@msd.com</a></p> <p><u>Médecin responsable :</u> Dr Sven Van Rompaey</p> <p>MSD Belgium Boulevard Souverain 25 1170 Bruxelles Phone: +32 475 82 06 39 Email: <a href="mailto:dpoc_belux@msd.com">dpoc_belux@msd.com</a></p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Les médicaments délivrés suite à une demande individuelle concernant un patient dans le cadre du programme d'accompagnement médical sont uniquement destinés à ce patient. 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>Dans le cas où le médicament non utilisé n'est pas transféré à un autre patient, il doit être détruit dans un établissement approprié dès que possible après l'arrêt du traitement du patient par le MNP. Tous les flacons ouverts devront être détruits par le pharmacien de l'hôpital conformément aux pratiques standard.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets	Tous les patients qui reçoivent un traitement avec Keytruda® seront considérés comme évaluable pour la sécurité. Le médecin traitant est responsable de la déclaration de tous les événements indésirables (EI, graves et non graves)

<p>indésirables inattendus graves</p>	<p>conformément à la réglementation locale applicable. Le médecin traitant signalera les EI sur le formulaire de déclaration des événements indésirables et de la qualité du produit fourni. Tous les EI (graves et non graves), les grossesses et les plaintes concernant la qualité du produit (PQCs) suite à l'utilisation de Keytruda® seront collectés et doivent être signalés à MSD.</p> <p>Les EI seront signalés selon les étapes suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le professionnel de santé télécharge le formulaire PV Intake depuis la plateforme Telemed ;</li> <li>- Le médecin traitant complète le formulaire EI, pré-rempli par le propriétaire du programme avec le numéro d'identification du programme d'accompagnement médical et le titre du programme d'accompagnement médical;</li> <li>- Le professionnel de santé enverra le formulaire de notification des effets indésirables (AE Intake Form) depuis la plateforme de téléconsultation par courrier électronique à <a href="mailto:pharmacovigilance.belux@msd.com">pharmacovigilance.belux@msd.com</a> ou via le portail de signalement de sécurité de MSD (MSD Safety Reporting Portal) dans un délai d'un (1) jour ouvrable. Pour accéder au portail de signalement de sécurité de MSD, veuillez cliquer sur le lien suivant (Landing Page MSD   Safety Reporting), choisir le "Pays" et suivre les instructions fournies dans le package de notification des effets indésirables disponible sur la plateforme du programme de besoins médicaux et annexé à ce protocole (Annexe 7). Dans le cas où des problèmes techniques avec le portail de signalement de sécurité de MSD empêchent la déclaration dans un délai d'un (1) jour ouvrable, une copie du formulaire peut être envoyée par fax au numéro de fax local de MSD : 02/332.13.79 ou envoyée par courrier électronique sécurisé à <a href="mailto:pharmacovigilance.belux@msd.com">pharmacovigilance.belux@msd.com</a>.</li> </ul> <p>Dans tous les cas, MSD peut demander des informations supplémentaires sur l'événement signalé si cela est nécessaire pour l'évaluation de l'événement.</p> <p>Le médecin traitant doit signaler tout EI conformément au dossier de déclaration des EI. Les réactions indésirables graves et inattendues suspectées (SUSAR) enregistrées dans ce programme d'accompagnement médical seront répertoriées dans le rapport périodique de mise à jour de sécurité (PSUR) et dans la dernière version de la brochure de l'investigateur. Pour se conformer à l'exigence de liste de ligne de l'article 108 §5 alinéa 3 de l'arrêté royal du 14/12/2006, des SUSAR 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.</p> <p>Les listes de ligne doivent inclure les SUSAR qui se produisent dans le monde entier dans les essais cliniques avec Keytruda et dans ce programme d'accompagnement médical.</p> <p>La dernière version du matériel des activités de minimisation des risques (AMR) pour Keytruda® est disponible sur le site web de l'agence : EN <a href="https://medicinesdatabase.be/medicine/62bc248f8ab5583c1890f205/rma">https://medicinesdatabase.be/medicine/62bc248f8ab5583c1890f205/rma</a></p>
---	---

FR <https://basededonneesdesmedicaments.be/medicament/62bc248f8ab5583c1890f205/rma>

NL <https://geneesmiddelenbank.be/geneesmiddel/62bc248f8ab5583c1890f205/rma>

Toute nouvelle mise à jour du matériel AMR sera transmise à l'agence mais ne sera pas nécessairement ajoutée en tant qu'amendement au présent protocole du MNP.

Les données pour les réactions indésirables d'origine immunitaire suivantes sont basées sur 7631 patients ayant reçu du pembrolizumab à travers 4 doses (2 mg/kg pc toutes les 3 semaines, 200 mg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg pc toutes les 2 ou 3 semaines) dans des études cliniques. Dans cette population de patients, le temps d'observation médian était de 8,5 mois (de 1 jour à 39 mois). Les réactions indésirables les plus fréquentes avec le pembrolizumab étaient la fatigue (31 %), la diarrhée (22 %) et les nausées (20 %). La plupart des réactions indésirables signalées en monothérapie étaient de gravité de grades 1 ou 2. Les réactions indésirables les plus graves étaient des réactions indésirables d'origine immunitaire et des réactions sévères liées à la perfusion. Les incidences des réactions indésirables d'origine immunitaire étaient de 37 % pour tous les grades et de 9 % pour les grades 3 à 5 pour le pembrolizumab en monothérapie dans le contexte adjuvant et de 25 % pour tous les grades et de 6 % pour les grades 3 à 5 dans le contexte métastatique. Aucune nouvelle réaction indésirable d'origine immunitaire n'a été identifiée dans le contexte adjuvant.

Classe d'organe du système (MedDRA)	REAs (Réactions Indésirables Graves)	Nombre de sujets exposés (N) = 7631		
		Toutes REAs n* (%)	Survenue des REAs mortelles n (%)	Survenue des REAs graves mettant la vie en danger n (%)
Pneumonite immunomédiée	Pneumonite	324 (4.2%)	9 (0.1%)	19 (0.2%)
Colite immunomédiée	Colite	158 (2.1%)	-	6 (0.1%)
Hépatite immunomédiée	Hépatite	80 (1.0%)	-	8 (0.1%)
Néphrite immunomédiée	Néphrite	37 (0.5%)	-	2 (< 0.1%)
Endocrinopathies immunomédiées	Insuffisance surrénalienne	74 (1.0%)	-	4 (0.1%)
	Hypophysite	52 (0.7%)	-	1 (< 0.1%)
	Hyperthyroïdie	394 (5.2%)	-	-
	Hypothyroïdie	939 (12.3%)	-	-

	Réactions cutanées sévères immunomédiées Regenerate	Réactions cutanées sévères*	130 (1.7%)	1 (< 0.1%)	1 (< 0.1%)
<p>n = nombre de sujets ayant présenté des réactions indésirables graves</p> <p>*Des cas rares de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, certains avec une issue fatale, ont été observés.</p> <p>La Section 5.4 de la Brochure de l'Investigateur fournit plus de détails sur le profil de sécurité du pembrolizumab.</p> <p>Des informations supplémentaires concernant les avertissements et précautions particuliers liés au pembrolizumab se trouvent dans la Section 4.4 du RCP (Annexe 6).</p> <p>Les détails concernant la fertilité, la grossesse et l'allaitement sont décrits dans la Section 4.6 du RCP (Annexe 6).</p> <p>La Section 4.8 du RCP contient des informations supplémentaires sur les effets indésirables associés au pembrolizumab (Annexe 6).</p>					

## Samengevatte informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	Keytruda®
Naam actieve substantie	Pembrolizumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Medisch Noodprogramma met Keytruda® (pembrolizumab) voor de adjuvante behandeling van patiënten met niercelcarcinoom met een intermediair-hoog risico en hoog risico op recidief na nefrectomie.</p> <p>Vorm: concentraat voor oplossing voor infusie.</p> <p>Dosering: 25 mg/mL concentraat voor oplossing voor infusie. Een flacon 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 intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. KEYTRUDA® mag niet worden toegediend als intraveneuze push- of bolusinjectie.</p> <p>Posologie: De aanbevolen dosis KEYTRUDA® is 200 mg elke 3 weken gedurende 17 cycli.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p><b><u>Inclusiecriteria:</u></b></p> <p>Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit Medisch Noodprogramma (MNP), moet de patiënt voldoen aan alle volgende criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De patiënt (of wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger indien van toepassing) geeft schriftelijke geïnformeerde toestemming vóór deelname aan het MNP.</li> <li>- De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie met Keytruda® (pembrolizumab) of een ander onderzoeksgeneesmiddel (IMP) in de MNP-indicatie op basis van raadpleging van de volgende websites (<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> en <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>).</li> <li>- De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet adequaat behandeld worden met de goedgekeurde en commercieel beschikbare alternatieve behandelopties die terugbetaald worden voor de betreffende indicatie, in overeenkomst met de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de doeltreffendheid en/of veiligheid.</li> <li>- De patiënt is minimaal 18 jaar oud op de dag van het ondertekenen van het Formulier voor geïnformeerde toestemming.</li> <li>- De patiënt heeft een histologisch bevestigde diagnose van niercelcarcinoom (RCC) met heldere celcomponent met of zonder sarcoomachtige kenmerken.</li> <li>- De patiënt heeft een niercelcarcinoom (RCC) met een intermediair-hoog risico of hoog risico volgens de volgende pathologische tumor-lymfeklier-metastase en Fuhrman-graderingsstatus (1-3):</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intermediair-hoog risico RCC:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pathologisch stadium 2 van de tumor (pT2), nucleaire graad 4 of sarcomatoïde, geen lymfeklierbetrokkenheid (N0), geen metastase (M0)</li> <li>▪ pT3, elke graad, N0, M0</li> </ul> </li> <li>○ Hoog risico RCC:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pT4, elke graad, N0, M0</li> <li>▪ pT elk stadium, elke graad, N+, M0</li> </ul> </li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De patiënt heeft geen eerdere radiotherapie of systemische therapie ontvangen voor gevorderde RCC (behalve het starten van pembrolizumab in afwachting van het MNP).</li> <li>- De patiënt heeft een gedeeltelijke nefrobeschermende of radicale volledige nefrectomie ondergaan.</li> <li>- De patiënt moet de behandeling met pembrolizumab beginnen ≤12 weken na de operatie.</li> <li>- De patiënt is tumorvrij volgens de beoordeling van de behandelende arts en bevestigd door middel van een computer tomografie (CT) of magnetische resonantie (MRI) scan van de hersenen, borstkas, buik en bekken, en een botscan.</li> <li>- De patiënt heeft voldoende orgaanfunctie zoals bepaald door de behandelende arts.</li> </ul> <p><b><u>Exclusiecriteria:</u></b></p> <p>Een patiënt die voldoet aan een van de volgende criteria komt niet in aanmerking voor deelname aan dit MNP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De patiënt komt in aanmerking voor standaard terugbetaling van een behandeling met pembrolizumab buiten dit MNP.</li> <li>- De patiënt heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis die steroïden vereiste of heeft momenteel pneumonitis.</li> <li>- De patiënt heeft een ernstige overgevoeligheid (≥ Graad 3) voor pembrolizumab en/of een van de hulpstoffen (L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydraat, sucrose, polysorbaat 80 (E433), water voor injecties).</li> <li>- De patiënt is zwanger, geeft borstvoeding of verwacht zwanger te worden of kinderen te verwekken binnen de verwachte duur van het MNP. Informatie over vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding is gedetailleerd beschreven in sectie 4.6 van de SmPC (Bijlage 6).</li> <li>- De patiënt heeft een aandoening, therapie of laboratoriumafwijking die door de behandelende arts als ongeschikt voor inclusie wordt beschouwd. Dit omvat, maar is niet beperkt tot: eerdere kankertherapie, monoklonale antilichamen, chemotherapie, onderzoeksmedicijnen, systemische corticosteroïden, immunosuppressiva, levende vaccins binnen 30 dagen, solid-organen transplantaties met afstotingsrisico, immunodeficiëntie, actieve auto-immuunziekte, of ongecontroleerde actieve infecties (zoals hepatitis B/C, HIV, tuberculose). Informatie over waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en ongewenste bijwerkingen is gedetailleerd beschreven in sectie 4.4 en 4.8 van de SmPC (Bijlage 6).</li> </ul>
--	---

	<p><b>Inclusie procedure:</b> De behandelende arts zal de inclusie van een nieuwe patiënt in het MNP aanvragen. De behandelende arts zal een initieel aanvraagformulier en een medische verklaring moeten invullen, en indienen bij de verantwoordelijke arts van het programma (schriftelijk of elektronisch). Patiënten hebben alleen toegang tot het geneesmiddel in het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkt.</p> <p>De verantwoordelijke arts zal zijn advies geven door het invullen van de medische verklaring met betrekking tot de toelaatbaarheid van de patiënt tot het MNP, waarbij rekening wordt gehouden met de mogelijkheid om de patiënt op te nemen in een lopend klinisch onderzoek in België. Binnen 48 uur zal hij zijn gemotiveerd advies verstrekken aan de verantwoordelijke van het programma. De verantwoordelijke van het programma zal pembrolizumab (Keytruda®) alleen beschikbaar stellen aan de behandelende arts als het advies van de verantwoordelijke arts positief is. Voor dit programma zal de verantwoordelijke arts een werknemer zijn van MSD Belgium BV/SRL. Om de bescherming van persoonlijke informatie te garanderen, wordt er een vrijstelling aangevraagd om een alternatief gecodeerd centraal register op te zetten van de patiënten die zijn opgenomen in het MNP. Een patiëntidentificatienummer wordt toegewezen aan de patiënt door de behandelende arts.</p> <p><b>Referenties:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.</li> <li>2. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer. 2003;97(7):1663-71.</li> <li>3. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet. 2009;373(9669):1119-32.</li> </ol>
Looptijd	<p>De inclusie van patiënten zal beginnen zodra de goedkeuring van het FAGG voor dit programma is verkregen.</p> <p>Het MNP zal lopen vanaf publicatie op de FAGG-website tot de terugbetalingsprocedure voor Keytruda® is afgerond (ongeacht de uitkomst) voor de beoogde indicatie.</p> <p>Op het moment dat het programma eindigt, moeten patiënten die deelnemen aan het programma overschakelen naar het commercieel verkrijgbare geneesmiddel. Zolang Keytruda® echter niet wordt vergoed in België voor de indicatie van het programma, zal de aanvrager het geneesmiddel kosteloos blijven verstrekken aan de patiënten die al in het programma zijn opgenomen, volgens de modaliteiten van het afgesloten programma, tenzij anders besloten</p>

	<p>door de behandelende arts en de bevoegde autoriteit op basis van klinisch oordeel en wetenschappelijke redenen.</p> <p>De behandelingsduur moet in overeenstemming zijn met de studieopzet van KEYNOTE-564, dat wil zeggen een periode van ongeveer 1 jaar (17 cycli).</p> <p>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.</p> <p>MSD Belgium BV/SRL zal het FAGG op de hoogte stellen van elke regelgevende beslissing/uitkomst met betrekking tot de vergunningsstatus van de indicatie die relevant is voor het MNP.</p>
<p>Distributie-voorwaarden</p>	<p>De behandelende arts zal de inclusie van een nieuwe patiënt in het MNP aanvragen. Patiënten hebben alleen toegang tot het geneesmiddel in het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkt.</p> <p>Zes flacons Keytruda® (100 mg pembrolizumab in 4 mL oplossing/flacon) die 3 behandelingscycli dekken, worden binnen 5 werkdagen na goedkeuring van het initiële verzoek afgeleverd bij de ziekenhuisapotheek van de aanvragende arts. In geval van een herbevoorrading zorgt MSD Belgium BV/SRL voor een tijdige levering van de medicatie voor de volgende 12 weken behandeling, dit betreft 8 flacons per levering. Er worden maximaal 17 cycli van 200 mg Keytruda® per cyclus vergoed.</p>
<p>Verantwoordelijke</p>	<p><u>Verantwoordelijke persoon:</u> Lise De Smedt Medical Advisor GU</p> <p>MSD Belgium Vorstlaan 25 1170 Brussel Telefoon: +32 473 799 780 Email: lise.de.smedt@msd.com</p> <p><u>Verantwoordelijke arts:</u> Dr. Sven Van Rompaey MSD Belgium Vorstlaan 25 1170 Brussel Telefoon: +32 475 82 06 39 Email: 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. Als ongebruikte medicatie niet wordt overgedragen aan een andere patiënt, moet deze zo snel mogelijk na het stopzetten van het MNP in een geschikte</p>

	<p>faciliteit worden vernietigd. Alle geopende injectieflacons moeten volgens de standaardpraktijk door de ziekenhuisapotheker worden vernietigd.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen</p>	<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. Alle AE's (ernstige en niet-ernstige), zwangerschap en klachten over de productkwaliteit (PQCs) na het gebruik van Keytruda® worden verzameld en moeten worden gemeld aan MSD.</p> <p>De AE's worden gerapporteerd volgens de volgende stappen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De zorgverlener downloadt het PV Intake-formulier van het Telemed-platform.</li> <li>- De behandelende arts vult het AE-formulier in, vooraf ingevuld door de Program Owner met het MNP-programma-ID-nummer en de MNP-titel;</li> <li>- De HCP zal het AE Intake Formulier vanuit het Telemed platform per e-mail sturen naar <a href="mailto:pharmacovigilance.belux@msd.com">pharmacovigilance.belux@msd.com</a> of via het MSD Safety Reporting Portal binnen één (1) werkdag. Om naar het MSD Safety Reporting Portal te gaan, klik alstublieft op de volgende link (Landing Page MSD   Safety Reporting), kies "Land" en volg de instructies die beschikbaar zijn in het AE Rapportagepakket op het platform van het medische behoeftesprogramma en in bijlage bij dit protocol (Bijlage 7). Als er technische problemen zijn met het MSD Safety Reporting Portal waardoor het rapporteren binnen één (1) werkdag niet mogelijk is, kan een kopie van het formulier worden gefaxt naar het lokale faxnummer van MSD: 02/332.13.79 of worden verzonden via een beveiligde e-mail naar <a href="mailto:pharmacovigilance.belux@msd.com">pharmacovigilance.belux@msd.com</a>.</li> <li>- In elk geval kan MSD aanvullende informatie over de casus opvragen als dit nodig is voor de evaluatie van het gemelde incident.</li> </ul> <p>De behandelende arts moet eventuele AE's melden in overeenstemming met het AE Reporting-pakket. De vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSAR's) die in dit MNP zijn geregistreerd, worden vermeld in het Periodic Safety Update Report (PSUR) en in de meest recente versie van de Investigator Brochure. Om te voldoen aan de vereiste voor de lijst met gegevens van art. 108 §5 alinea 3 van het Koninklijk Besluit van 14/12/2006, zullen aanvullende SUSAR's die zijn gemeld na de meest recente versie van de PSUR, worden verstrekt naast deze PSUR en de meest recente versie van de Investigator Brochure.</p> <p>De lijsten moeten SUSAR's bevatten die wereldwijd optreden in klinische onderzoeken met Keytruda en in dit MNP.</p> <p>De meest recente versie van het risicobeheeractiviteiten (RMA) materiaal voor Keytruda® is beschikbaar op de website van het agentschap:  EN <a href="https://medicinesdatabase.be/medicine/62bc248f8ab5583c1890f205/rma">https://medicinesdatabase.be/medicine/62bc248f8ab5583c1890f205/rma</a>  FR <a href="https://basededonneesdesmedicaments.be/medicament/62bc248f8ab5583c1890f205/rma">https://basededonneesdesmedicaments.be/medicament/62bc248f8ab5583c1890f205/rma</a></p>

NL <https://geneesmiddelenbank.be/geneesmiddel/62bc248f8ab5583c1890f205/rma>

Eventuele nieuwe updates van het RMA materiaal zullen aan het agentschap worden verstrekt, maar worden niet noodzakelijkerwijs als wijziging aan dit MNP-protocol toegevoegd.

Gegevens over de volgende immuun-gemedieerde bijwerkingen zijn gebaseerd op 7631 patiënten die pembrolizumab kregen in 4 doseringen (2 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken, 200 mg elke 3 weken of 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 2 of 3 weken) in klinische onderzoeken. In deze patiëntenpopulatie was de mediane observatietijd 8,5 maanden (bereik: 1 dag tot 39 maanden). De meest voorkomende bijwerkingen bij pembrolizumab waren vermoeidheid (31%), diarree (22%) en misselijkheid (20%). De meeste bijwerkingen gemeld bij monotherapie waren van graad 1 of 2 ernst. De ernstigste bijwerkingen waren immuun-gemedieerde bijwerkingen en ernstige infusiegerelateerde reacties. De incidenties van immuun-gemedieerde bijwerkingen waren 37% voor alle graden en 9% voor graden 3-5 bij pembrolizumab-monotherapie in de adjuvante setting, en 25% voor alle graden en 6% voor graden 3-5 in de gemetastaseerde setting. Er werden geen nieuwe immuun-gemedieerde bijwerkingen geïdentificeerd in de adjuvante setting.

System Organ Class (MedDRA)	SARs (Ernstige bijwerkingen)	Aantal blootgestelde personen (N) = 7631		
		Alle SARs	Voorkomen van fatale SARs	Voorkomen van levensbedreigende SARs
		n* (%)	n (%)	n (%)
Immuun-gemedieerde pneumonitis	Pneumonitis	324 (4.2%)	9 (0.1%)	19 (0.2%)
Immuun-gemedieerde colitis	Colitis	158 (2.1%)	-	6 (0.1%)
Immuun-gemedieerde hepatitis	Hepatitis	80 (1.0%)	-	8 (0.1%)
Immuun-gemedieerde nefritis	Nefritis	37 (0.5%)	-	2 (< 0.1%)
Immuun-gemedieerde endocrinopathieën	Bijnier-insufficiëntie	74 (1.0%)	-	4 (0.1%)
	Hypofysitis	52 (0.7%)	-	1 (< 0.1%)
	Hyperthyroidism	394 (5.2%)	-	-
	Hypothyroidism	939 (12.3%)	-	-

	Immuun-gemedieerde ernstige huidreacties	Ernstige huidreacties*	130 (1.7%)	1 (< 0.1%)	1 (< 0.1%)
<p>n = aantal proefpersonen die de ernstige bijwerkingen hebben ervaren</p> <p>*Zeldzame gevallen van het Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, waarvan sommige met fatale afloop, zijn waargenomen. In sectie 5.4 van de onderzoeksbrochure worden verdere details gegeven over het veiligheidsprofiel van pembrolizumab.</p> <p>Sectie 5.4 van de Onderzoekersbrochure biedt verdere details over het veiligheidsprofiel van pembrolizumab.</p> <p>Verdere informatie over speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen met betrekking tot pembrolizumab is te vinden in Sectie 4.4 van de SmPC (Bijlage 6).</p> <p>Details over vruchtbaarheid, zwangerschap en lactatie worden beschreven in Sectie 4.6 van de SmPC (Bijlage 6).</p> <p>Sectie 4.8 van de SmPC bevat aanvullende informatie over ongewenste effecten die geassocieerd zijn met pembrolizumab (Bijlage 6).</p>					