

[Summarized Information](#)

[Informations résumées](#) Français

[Samengevatte informatie](#) Nederlands

## Summarized Information\_English

Product Name	Opdivo and Yervoy
Active substance	nivolumab and ipilimumab
Indication and conditions of use	<p>First line treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma.</p> <p>The recommended dose for the treatment of first-line unresectable malignant pleural mesothelioma is 360 mg nivolumab Q3W (more than one vial of nivolumab concentrate may be needed to give the total dose for the patient) and 1mg/kg ipilimumab Q6W (more than one vial of ipilimumab concentrate may be needed to give the total dose for the patient).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The total nivolumab dose is 360 mg.</li> <li>• The total ipilimumab dose in mg = the patient's weight in kg × the prescribed dose in mg/kg. The volume of ipilimumab concentrate to prepare the dose (ml) = the total dose in mg, divided by 5 (the ipilimumab concentrate strength is 5 mg/ml).</li> </ul>

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><b>Inclusion Criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The patient is not eligible for a clinical trial running with nivolumab and/or ipilimumab and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.</li> <li>• The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.</li> <li>• Patients must have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form before the start of the treatment.</li> </ul> <p><b>Target population :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologically proven diagnosis of malignant pleural mesothelioma (MPM)</li> <li>• Must have advanced unresectable disease that is not amenable to therapy with curative intent (surgery with or without chemotherapy).</li> <li>• Prior palliative radiotherapy is acceptable, however at least 14 days must have passed prior to first treatment, and all signs of toxicity must have remitted. Prior prophylactic radiotherapy to a pleurodesis drainage tract or biopsy site is allowed</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 0-1.</li> <li>• Age ≥ 18 years old; male and female</li> <li>• Nivolumab and ipilimumab are not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential (WOCBP) not using effective contraception unless the clinical benefit outweighs the potential risk. Effective contraception should be used for at least 5 months following the last dose of program drug. Men receiving nivolumab and/or ipilimumab and who are sexually active with WOCBP will adhere to contraception for a period of 7 months after the last dose of program drug.</li> <li>• Women must not be breastfeeding.</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with primitive peritoneal, pericardial, testis or tunica vaginalis mesothelioma</li> <li>• Brain metastasis, except if surgically resected or treated with stereotaxic radiotherapy with no evolution within the 3 months before inclusion. In addition, subjects must be asymptomatic and either off corticosteroids, or on a stable or decreasing dose of &lt;10 mg daily prednisone (or equivalent) for at least 2 weeks prior to first treatment.</li> <li>• Prior treatment with an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, anti-CTLA-4 antibody, or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or checkpoint pathways</li> <li>• Prior therapy for MPM (including chemotherapy [adjuvant, neoadjuvant], radical pleuropneumonectomy with or without intensity modulated radiotherapy, and nonpalliative RT)</li> <li>• Prior intraoperative or intracavitary chemotherapy for pleural mesothelioma</li> <li>• Subjects with previous malignancies (except non-melanoma skin cancers, and in situ cancers such as the following: bladder, gastric, colon, cervical/dysplasia, melanoma, or breast) are excluded unless a complete</li> </ul>
---	--

	<p>remission was achieved at least 3 years prior to first treatment and no additional therapy is required or anticipated to be required during the program period.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Other active malignancy requiring concurrent intervention or where concurrent intervention is anticipated while on program.</li> <li>• Subjects with an active, known or suspected autoimmune disease. Subjects with type I diabetes mellitus, hypothyroidism only requiring hormone replacement, skin disorders (such as vitiligo, psoriasis, or alopecia) not requiring systemic treatment, or conditions not expected to recur in the absence of an external trigger are permitted to enroll.</li> <li>• Subjects with a condition requiring systemic treatment with either corticosteroids (&gt; 10 mg daily prednisone equivalent) or other immunosuppressive medications within 14 days of first treatment. Inhaled or topical steroids, and adrenal replacement steroid &gt; 10 mg daily prednisone equivalent, are permitted in the absence of active autoimmune disease.</li> <li>• Subjects with interstitial lung disease that is symptomatic or may interfere with the detection or management of suspected drug-related pulmonary toxicity.</li> <li>• Known medical condition that, in the physician's opinion, would increase the risk associated with program participation or program drug administration or interfere with the interpretation of safety results.</li> <li>• Subjects with serious or uncontrolled medical disorders</li> <li>• Known history of testing positive for human immunodeficiency virus (HIV) or known acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Positive test for human immunodeficiency virus (HIV).</li> <li>• Any positive test result for hepatitis B virus or hepatitis C virus indicating presence of virus, e.g. Hepatitis B surface antigen (HBsAg, Australia antigen) positive, or Hepatitis C antibody (anti-HCV) positive (except if HCV-RNA negative)</li> <li>• Inadequate hematologic, renal or hepatic function defined by any of the following screening laboratory values:       <ul style="list-style-type: none"> <li>i) WBC &lt; 2000/<math>\mu</math>L</li> <li>ii) Neutrophils &lt; 1500/<math>\mu</math>L</li> <li>iii) Platelets &lt; 100 x 10<sup>3</sup>/<math>\mu</math>L</li> <li>iv) Hemoglobin &lt; 9.0 g/dL</li> <li>v) Serum creatinine &gt; 1.5 x ULN unless creatinine clearance <math>\geq</math> 40 mL/min (measured or calculated using the Cockcroft-Gault formula)</li> <li>vi) AST/ALT &gt; 3.0 x ULN (&gt; 5 x ULN if liver metastases)</li> <li>vii) Total Bilirubin &gt; 1.5 x ULN (except subjects with Gilbert Syndrome who must have a total bilirubin level &lt; 3.0 mg/dL)</li> </ul> </li> <li>• History of severe hypersensitivity reactions to any monoclonal antibody</li> </ul> <p>Eligibility criteria for this Medical Need Program have been carefully considered to ensure the safety of the program patients. It is imperative that patients fully meet all eligibility criteria.</p>
--	---

<p>Duration of the program</p>	<p>Ipilimumab will be provided free of charge by Bristol Myers Squibb on an individual patient basis following the unsolicited request from the treating physician for a patient meeting the eligibility criteria specified in the document, until the decision of reimbursement of the product in the envisaged indication is fixed (whatever the result) or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, or until Bristol Myers Squibb decides to stop the enrolment of new patients to the program or a maximum of 2 years, whichever is sooner.</p> <p>When ipilimumab obtains a reimbursement during the course of the medical need program, the free provision of the reimbursed component in the MNP will stop automatically..</p> <p>BMS commits to continue treating patients that were enrolled to the program for up to the 2 year treatment duration, as long as the patient benefits from continuation of the treatment in the clinical judgement of the treating physician, even if the enrolment of new patients would be ceased, unless new scientific information would oppose this.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>If the patient is eligible and the inclusion is approved by BMS (the treating physician will receive an automatic notification of the decision within 5 working days), then the patient can receive the ipilimumab infusions from the treating physician. Patients will have access to nivolumab and ipilimumab via the hospital of the treating physician. The ipilimumab medicine will be delivered to the hospital pharmacy within 3 working days after completion of the Letter of Agreement following the approval of the inclusion of the patient.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p>Mr. Tom Van Lee          SA Bristol-Myers Squibb Belgium NV          Parc de l'Alliance          Avenue de Finlande, 4          B-1420 Braine l'Alleud          Phone : +32 23527592          Email: Tom.VanLee@bms.com</p>

<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Remaining vials should be stored at the hospital pharmacy and may be used for a new patient, provided the approval of the responsible physician of the program for inclusion of this new patient was obtained.</p> <p>After stop of the Medical Neep Program, any unused medication needs to be returned to Bristol Myers Squibb or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the completion of the Program.</p> <p>On-site destruction is allowed provided the following minimal standards are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• On-site disposal practices must not expose humans to risks from the drug.</li> <li>• On-site disposal practices and procedures are in agreement with applicable laws and regulations, including any special requirements for controlled or hazardous substances.</li> <li>• Written procedures for on-site disposal are available and followed. The procedures must be filed with the site’s SOPs and a copy provided to BMS upon request.</li> <li>• Records are maintained that allow for traceability of each container, including the date disposed of, quantity disposed, and identification of the person disposing the containers. The method of disposal, ie, incinerator, licensed sanitary landfill, or licensed waste disposal vendor must be documented.</li> </ul> <p>It is the physician’s responsibility to arrange for disposal of all empty containers, provided that procedures for proper disposal have been established according to applicable federal, state, local, and institutional guidelines and procedures, and provided that appropriate records of disposal are kept.</p>
------------------------------------	---

<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>The most common side effects of nivolumab in combination with ipilimumab are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Underactive thyroid gland (which can cause tiredness or weight gain), overactive thyroid gland (which can cause rapid heart rate, sweating and weight loss)</li> <li>• Decreased appetite</li> <li>• Headache</li> <li>• Shortness of breath (dyspnoea)</li> <li>• Inflammation of the intestines (colitis), diarrhoea (watery, loose or soft stools), vomiting, nausea,</li> <li>• stomach pain</li> <li>• Skin rash sometimes with blisters, itching</li> <li>• Pain in the joints (arthralgia), pain in the muscles and bones (musculoskeletal pain)</li> <li>• Feeling tired or weak, fever</li> </ul> <p><u>Safety Information Reporting Contact:</u>          The treating physician shall report to BMS all Adverse Events and other reportable events in English by e-mail to <a href="mailto:worldwide.safety@bms.com">worldwide.safety@bms.com</a> promptly, within one (1) business day or three (3) calendar days, whichever is less, after becoming aware of the event using the Adverse Event Form RD-FRM-SOP-006991-5 in Annex 8.</p> <p>The treating physician will comply with BMS's reasonable follow-up requests.</p> <p><u>Contact in case of questions related to safety and Adverse Event reporting:</u>          Avenue de Finlande, 4          B-1420 Braine-L'Alleud          E-mail: <a href="mailto:safety_belgium@bms.com">safety_belgium@bms.com</a>          Fax: 02 352 75 66</p>
---	--



## Informations résumées\_Français

Nom du médicament	Opdivo et Yervoy
Nom de la substance active	Nivolumab et ipilimumab
Indication et conditions d'utilisation	<p>Traitement de première intention de patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.</p> <p>La dose recommandée pour le traitement en première ligne du mésothéliome pleural malin non résécable est de 360 mg nivolumab 1x/3 sem (il sera peut-être nécessaire d'utiliser plus d'un flacon de nivolumab en solution à diluer pour l'administration de la dose totale du patient) et 1 mg/kg d'ipilimumab 1x/6 sem (il sera peut-être nécessaire d'utiliser plus d'un flacon d'ipilimumab en solution à diluer pour l'administration de la dose totale du patient).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La dose totale de nivolumab est 360 mg.</li> <li>• La dose totale d'ipilimumab en mg = le poids du patient en kg × la dose prescrite en mg/kg. Le volume de l'ipilimumab en solution à diluer pour préparer la dose (ml) = la dose totale en mg, divisée par 5 (la concentration de l'ipilimumab solution à diluer est de 5 mg/ml).</li> </ul>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p><b>Critères d'inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique mené avec le nivolumab et/ou l'ipilimumab et/ou un essai clinique mené selon l'indication envisagée de ce programme.</li> <li>• Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes liés à l'efficacité et/ou de sécurité.</li> <li>• Les patients doivent avoir été clairement et totalement informés par le médecin traitant et doivent avoir signé le formulaire de consentement éclairé avant le début du traitement.</li> </ul> <p><b>Population cible :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic histologiquement avéré d'un mésothéliome pleural malin (MPM).</li> <li>• Le patient doit être atteint d'une maladie avancée non résécable qui n'est pas réactive au traitement en intention curative (chirurgie avec ou sans chimiothérapie).</li> <li>• Une radiothérapie palliative antérieure est acceptable, cependant, au moins 14 jours doivent s'être écoulés avant le premier traitement, et tous les signes de toxicité doivent avoir été résolus. Une radiothérapie prophylactique antérieure au niveau des voies de drainage de la pleurodèse ou du site de biopsie est autorisée.</li> <li>• Indice de performance selon le groupe coopératif d'experts en oncologie de la côte Est des États-Unis (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0 à 1.</li> <li>• Hommes et femmes ≥ 18 ans.</li> </ul>

- Le nivolumab et l'ipilimumab ne sont pas recommandés pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer (FAP) qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace, sauf si les bénéfices cliniques l'emportent sur les risques potentiels. Une contraception efficace doit être utilisée pendant au moins 5 mois suivant la dernière dose du médicament du programme. Les hommes recevant le nivolumab et/ou l'ipilimumab et qui sont sexuellement actifs avec des FAP utiliseront une méthode de contraception pendant une période de 7 mois après la dernière dose du médicament du programme.
- Les femmes ne doivent pas allaiter.

***Critères d'exclusion***

- Patients atteints d'un mésothéliome péritonéal primitif, péricardique, testiculaire ou de la tunique vaginale.
- Métastases cérébrales, sauf si elles ont été chirurgicalement réséquées ou traitées par radiothérapie stéréotaxique, sans aucune évolution au cours des 3 mois précédant l'inclusion. De plus, les sujets doivent être asymptomatiques et ne doivent plus être traités par des corticostéroïdes, ou être sous une dose stable ou décroissante < 10 mg de prednisone par jour (ou équivalent) depuis au moins 2 semaines avant le premier traitement.
- Traitement précédent par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, anti-CTLA-4, ou par tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement les voies de co-stimulation ou de points de contrôle des lymphocytes T.
- Traitement antérieur pour un MPM (y compris une chimiothérapie [adjuvante, néoadjuvante], pleuropneumectomie radicale avec ou sans radiothérapie d'intensité modulée, et RT non palliative).
- Chimiothérapie intra-opératoire ou intracavitaire pour le traitement du mésothéliome pleural.
- Les sujets présentant des antécédents de tumeur maligne (à l'exception de cancers de la peau, et des cancers in situ tels que des cancers de la vessie, de l'estomac, du côlon, du col de l'utérus/dysplasie, mélanome, cancer du sein) sont exclus, sauf si une rémission complète a été obtenue au moins 3 ans avant le premier traitement et aucun traitement supplémentaire n'est requis ou prévu comme étant requis pendant la période du programme.
- Autre tumeur maligne active nécessitant une intervention concomitante ou pour laquelle une intervention concomitante est prévue pendant le programme.
- Sujets atteints d'une maladie auto-immune active, avérée ou suspectée. Il est permis de recruter des sujets atteints de diabète sucré de type I, d'hypothyroïdie nécessitant uniquement une hormonothérapie substitutive, d'affections cutanées (telles que vitiligo, psoriasis ou alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique ou d'affections dont on ne prévoit pas de récurrence en l'absence d'un déclencheur externe.
- Sujets atteints d'une affection nécessitant un traitement systémique par corticostéroïdes (> 10 mg par jour d'équivalents de la prednisone), ou par d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours qui précèdent la randomisation. Les stéroïdes inhalés ou topiques et les stéroïdes de substitution surrénalienne à une dose > 10 mg par jour d'équivalents de la prednisone sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujets présentant une maladie interstitielle pulmonaire symptomatique ou susceptible d'interférer avec la détection ou la prise en charge de la toxicité pulmonaire liée au médicament suspectée.</li> <li>• Affection médicale connue qui, de l'avis du médecin, pourrait accroître le risque associé à la participation au programme ou à l'administration du médicament du programme ou interférer avec l'interprétation des résultats de sécurité d'emploi.</li> <li>• Sujets atteints de troubles médicaux graves ou non contrôlés.</li> <li>• Antécédents connus de test positif pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou syndrome d'immunodéficience acquise connu (SIDA). Test positif pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).</li> <li>• Tout résultat de test positif pour le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C indiquant la présence de virus, par ex. positif pour l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg, Antigène Australia), ou positif pour l'anticorps de l'hépatite C (anti-VHC) (sauf l'ARN du VHC est indétectable).</li> <li>• Fonctions hématologique, rénale ou hépatique inadéquates, comme défini par l'une des valeurs biologiques à la sélection suivantes :             <ul style="list-style-type: none"> <li>i) GB &lt; 2 000/μl</li> <li>ii) Neutrophiles &lt; 1 500/μl</li> <li>iii) Plaquettes &lt; 100 x 10<sup>3</sup>/μl</li> <li>iv) Hémoglobine &lt; 9,0 g/dl</li> <li>v) Créatinine sérique &gt; 1,5 x LSN ou clairance de la créatinine calculée ≥ 40 ml/min (mesurée ou calculée selon la formule de Cockcroft Gault)</li> <li>vi) ASAT/ALAT &gt; 3,0 x LSN (&gt; 5 x LSN en cas de métastases hépatiques)</li> <li>vii) Bilirubine totale &gt; 1,5 x LSN (sauf pour les sujets atteints du Syndrome de Gilbert qui doivent avoir un niveau de bilirubine totale &lt; 3,0 mg/dl).</li> </ul> </li> <li>• Antécédents de réaction d'hypersensibilité grave à tout anticorps monoclonal.</li> </ul> <p>Les critères d'éligibilité pour ce programme de besoins médicaux ont été soigneusement envisagés pour assurer la sécurité des patients inclus dans le programme. Il est impératif que les patients répondent parfaitement à tous les critères d'éligibilité.</p>
Durée	<p>L'ipilimumab, vous sera fourni gratuitement par Bristol Myers Squibb, sur demande individuelle non-sollicitée du médecin traitant, pour un patient répondant aux critères d'éligibilité précisés dans le protocole, jusqu'à ce que la décision de remboursement du produit dans l'indication envisagée soit fixée (quel qu'en soit le résultat) ou jusqu'à ce que, selon le jugement clinique du médecin traitant, le patient ne retire plus de bénéfice de la poursuite du traitement, ou jusqu'à ce que Bristol Myers Squibb décide d'arrêter le recrutement de nouveaux patients au programme, ou pendant 2 ans au maximum, selon la première éventualité.</p> <p>Lorsque l'ipilimumab devient remboursable au cours du programme médical d'urgence, la fourniture gratuite du composant remboursé dans le programme s'arrêtera automatiquement.</p>

	<p>BMS s'engage à poursuivre le traitement des patients inscrits au programme pendant la durée du traitement pouvant aller jusqu'à 2 ans, aussi longtemps que le patient retire un bénéfice de la poursuite du traitement, selon le jugement clinique du médecin traitant, même si le recrutement de nouveaux patients cesse, sauf si de nouvelles informations scientifiques venaient à s'y opposer.</p>
Conditions de distribution	<p>Si le patient est éligible et si l'inclusion est approuvée par BMS (le médecin traitant recevra une notification automatique de la décision dans les 5 jours ouvrables), puis le patient pourra recevoir les perfusions d'ipilimumab de la part du médecin traitant. Les patients auront accès au nivolumab et à l'ipilimumab par l'hôpital du médecin traitant. Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 3 jours ouvrables après la signature de la lettre d'accord suite à la l'approbation de l'inclusion du patient.</p>
Responsable	<p>M. Tom Van Lee          SA Bristol-Myers Squibb Belgium NV          Parc de l'Alliance          Avenue de Finlande, 4          B-1420 Braine l'Alleud          Numéro de téléphone : +32 23 527 592          Adresse e-mail : Tom.VanLee@bms.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Les flacons restants doivent être conservés à la pharmacie de l'hôpital et pourront être utilisés pour un nouveau patient, à condition que l'approbation du médecin responsable du programme pour l'inclusion de ce nouveau patient ait été obtenue.</p> <p>Après l'arrêt du Programme médical d'urgence, tout médicament non utilisé doit être restitué à Bristol Myers Squibb ou détruit dans un établissement approprié, dès que possible après la fin du programme.</p> <p>La destruction sur site est autorisée à condition que les normes minimales suivantes soient respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les pratiques d'élimination sur site ne doivent pas exposer les humains à des risques liés au médicament.</li> <li>• Les pratiques et les procédures d'élimination sur site sont en accord avec les lois et réglementations applicables, y compris toutes les exigences spécifiques pour les substances contrôlées ou dangereuses.</li> <li>• Des procédures écrites pour l'élimination sur site sont disponibles et sont suivies. Les procédures doivent être classées avec les SOP du centre et un exemplaire doit être remis à BMS sur demande.</li> <li>• Les dossiers sont conservés pour permettre une traçabilité de chaque conteneur, y compris la date d'élimination, la quantité éliminée, et l'identification de la personne ayant éliminé les conteneurs. La méthode d'élimination, c.-à-d., incinérateur, site d'enfouissement sanitaire agréé, ou prestataire d'élimination des déchets agréé, doit être documentée.</li> </ul> <p>Il est de la responsabilité du médecin de prendre des dispositions pour l'élimination de tous les conteneurs vides, à condition que des procédures pour l'élimination correcte aient été établies conformément à la législation fédérale, d'État, locales, et aux directives et procédures de l'établissement, et à condition que des registres de destruction soient conservés.</p>

<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Les effets secondaires les plus fréquents du nivolumab en association avec l'ipilimumab sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Thyroïde hypoactive (ce qui peut causer de la fatigue ou une prise de poids), thyroïde hyperactive (ce qui peut provoquer un rythme cardiaque rapide, une transpiration excessive et une perte de poids)</li><li>• Perte d'appétit</li><li>• Maux de tête</li><li>• Essoufflement (dyspnée)</li><li>• Inflammation des intestins (colite), diarrhée (selles liquides ou molles), vomissements, nausées,</li><li>• Douleurs d'estomac</li><li>• Éruption cutanée parfois accompagnée de cloques, de démangeaisons</li><li>• Douleurs dans les articulations (arthralgie), douleurs dans les muscles et les os (douleurs musculo-squelettiques)</li><li>• Sensation de fatigue ou de faiblesse</li></ul> <p><u>Contact pour le rapportage d'informations relatives à la sécurité d'emploi :</u> Le médecin traitant devra rapidement signaler à BMS tous les événements indésirables et autres événements à signaler en anglais par courrier électronique adressé à <a href="mailto:worldwide.safety@bms.com">worldwide.safety@bms.com</a>, dans un délai d'un (1) jour ouvrable ou de trois (3) jours calendaires, selon la durée la plus courte, après la prise de connaissance de l'événement en utilisant le formulaire de signalement d'effets indésirables RD-FRM-SOP-006991-5 disponible dans l'Annexe 8.</p> <p>Le médecin traitant devra se conformer aux demandes de suivi raisonnables de BMS.</p> <p><u>Contact en cas de questions relatives à la sécurité d'emploi et au signalement d'événements indésirables :</u> Avenue de Finlande, 4 B-1420 Braine l'Alleud E-mail : <a href="mailto:safety_belgium@bms.com">safety_belgium@bms.com</a> Fax : 02 352 75 66</p>
--	---

## Samengevatte informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	Opdivo en Yervoy
Naam actieve substantie	nivolumab en ipilimumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>De eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met een inoperabel kwaadaardig pleuraal mesotheliom.</p> <p>De aanbevolen dosis voor de behandeling van eerstelijns een inoperabel kwaadaardig pleuraal mesotheliom is 360 mg nivolumab Q3W (er kan meer dan één flacon nivolumabconcentraat nodig zijn om de totale dosis voor de patiënt te geven) en 1 mg/kg ipilimumab Q6W (er kan meer dan één ampul ipilimumabconcentraat nodig zijn om de totale dosis voor de patiënt te geven).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De totale dosis nivolumab is 360 mg.</li> <li>• De totale dosis ipilimumab in mg = het gewicht van de patiënt in kg × de voorgeschreven dosis in mg/kg. Het volume ipilimumabconcentraat om de dosis te bereiden (ml) = de totale dosis in mg, gedeeld door 5 (de sterkte van het ipilimumabconcentraat is 5 mg/ml).</li> </ul>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p><b>Inclusiecriteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met nivolumab en/of ipilimumab en/of een lopende klinische studie voor de beoogde indicatie van dit programma.</li> <li>• De patiënt kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en commercieel beschikbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, omwille van werkzaamheids- en/of veiligheidsproblemen.</li> <li>• De patiënten moeten duidelijk en volledig geïnformeerd zijn door de behandelend arts en het toestemmingsformulier hebben ondertekend voorafgaand aan het opstarten van de behandeling.</li> </ul> <p><b>Doelgroep :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch aangetoonde diagnose kwaadaardig pleuraal mesotheliom (malignant pleural mesothelioma, MPM).</li> <li>• Moet gevorderde, niet-reseceerbare ziekte hebben die niet geschikt is voor behandeling met curatieve intentie (operatie met of zonder chemotherapie).</li> <li>• Eerdere palliatieve radiotherapie is aanvaardbaar, maar er moeten minstens 14 dagen zijn verstreken vóór de eerste behandeling, en alle tekenen van toxiciteit moeten verdwenen zijn. Eerdere profylactische radiotherapie van een drainagekanaal voor pleurodese of biopsieplaats is toegestaan.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Performancestatus volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0-1.</li> <li>• Mannen en vrouwen <math>\geq 18</math> jaar.</li> <li>• Nivolumab en ipilimumab worden niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden (women of childbearing potential, WOCBP) en geen effectieve anticonceptie toepassen, tenzij de klinische voordelen opwegen tegen het potentiële risico. Effectieve anticonceptie moet worden toegepast gedurende minstens 5 maanden na de laatst toegediende dosis geneesmiddel van het programma. Mannen die nivolumab en ipilimumab krijgen en die seksueel actief zijn met WOCBP, moeten anticonceptie toepassen voor een periode van 7 maanden na de laatste dosis geneesmiddel van het programma.</li> <li>• Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.</li> </ul> <p><b>Exclusiecriteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënten met primitief peritoneaal, pericardiaal, testes of tunica vaginalis mesothelioom.</li> <li>• Hersenmetastasen, tenzij deze operatief verwijderd zijn of behandeld met stereotactische radiotherapie zonder evolutie in de 3 maanden voorafgaand aan inclusie. Daarnaast moeten proefpersonen asymptomatisch zijn en moeten ze zowel gestopt zijn met corticosteroiden, ofwel gedurende minstens 2 weken voorafgaand aan de eerste behandeling een stabiele of afnemende dosis van <math>&lt; 10</math> mg dagelijkse prednison (of equivalent) gebruiken.</li> <li>• Eerdere behandeling met een anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2- anti-CD137, anti-CTLA-4-antilichaam, of enig ander antilichaam of geneesmiddel dat zich specifiek richt tegen co-stimulatie van T-cellen of checkpoint signaalpaden.</li> <li>• Eerdere behandeling voor MPM (waaronder chemotherapie [adjuvant, neoadjuvant], radicale pleuropneumonectomie met of zonder intensiteitsgemoduleerde radiotherapie, en niet-palliatieve radiotherapie [RT]).</li> <li>• Eerdere intra-operatieve of intracavitare chemotherapie voor pleuraal mesothelioom.</li> <li>• Personen met voorgaande kwaadaardige kankers (behalve niet-melanome huidkankers en in-situ kankers zoals de volgende: blaas, maag, dikke darm, cervicaal/dysplasie, melanoom of borsten) worden uitgesloten tenzij volledige remissie werd bereikt ten minste 3 jaar vóór eerste behandeling en er geen bijkomende behandeling nodig is of nodig zou kunnen zijn tijdens de programmaperiode.</li> <li>• Andere actieve maligniteit die een gelijktijdige ingreep vereist of waarvoor een gelijktijdige ingreep wordt verwacht tijdens het programma.</li> <li>• Personen met een actieve, aangetoonde of vermoede auto-immuunziekte. Proefpersonen met type I diabetes mellitus, hypothyreoïdie waarvoor enkel hormoonsubstitutie nodig is, huidaandoeningen (zoals vitiligo, psoriasis of alopecia) waarvoor geen systemische behandeling nodig is of aandoeningen waarvan wordt verwacht dat ze zonder externe reactiesterter niet opnieuw zullen optreden, mogen in het onderzoek worden opgenomen.</li> <li>• Personen met een aandoening die systemisch moet worden behandeld met ofwel corticosteroiden (<math>&gt; 10</math> mg dag prednison of gelijkwaardig) of andere</li> </ul>
--	---

	<p>immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen vóór de eerste behandeling. Geïnhaleerde of topische steroïden en bijniervervangende steroïden aan &gt; 10 mg prednison per dag en equivalent zijn toegestaan indien er geen actieve auto-immuunziekte is.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen met interstitiële longziekte die symptomatisch is of de detectie of het beheer van verdachte geneesmiddelgerelateerde pulmonaire toxiciteit kan verstoren.</li> <li>• Gekende medische aandoening die, naar het oordeel van de arts, het risico in verband met deelname aan het programma of toediening van het geneesmiddel zou kunnen doen toenemen of de interpretatie van de resultaten zou kunnen verstoren.</li> <li>• Personen met ernstige of niet gecontroleerde medische stoornissen.</li> <li>• Gekende voorgeschiedenis van positief testen voor humaan immunodeficiëntievirus (human immunodeficiency virus, hiv) of verworven immunodeficiëntiesyndroom (acquired immunodeficiency syndrome, aids). Positieve test voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv).</li> <li>• Een positief testresultaat voor hepatitis B-virus of hepatitis C-virus, hetgeen wijst op de aanwezigheid van virussen, zoals hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg, Australië antigeen) positief, of hepatitis C antilichaam (anti-HCV) positief (behalve als HCV-RNA negatief)</li> <li>• Onvoldoende hematologische, renale en hepatische functie, gedefinieerd door een van de volgende laboratoriumwaarden bij de screening:             <ul style="list-style-type: none"> <li>i) WBC &lt; 2000/<math>\mu</math>l</li> <li>ii) Neutrofielen &lt; 1500/<math>\mu</math>l</li> <li>iii) Bloedplaatjes &lt; 100 x 10<sup>3</sup>/<math>\mu</math>l</li> <li>iv) Hemoglobine &lt; 9,0 g/dl</li> <li>v) Serumcreatinine &gt; 1,5 x ULN (bovengrens van de normaalwaarde) of creatinineklaring van <math>\geq</math> 40 ml/min (gemeten of berekend volgens de formule van Cockcroft-Gault)</li> <li>vi) AST/ALT &gt; 3,0 x ULN (&gt; 5 x ULN indien uitzaaiingen in de lever)</li> <li>vii) Totaal bilirubine &gt; 1,5 x ULN (behalve bij proefpersonen met syndroom van Gilbert bij wie het totaal bilirubineniveau &lt; 3,0 x ULN moet bedragen).</li> </ul> </li> <li>• Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties voor alle monoklonale antilichamen.</li> </ul> <p>De geschiktheidscriteria voor dit medisch noodprogramma werden zorgvuldig overwogen om de veiligheid van de programmapatiënten te verzekeren. Het is noodzakelijk dat patiënten volledig beantwoorden aan alle geschiktheidscriteria.</p>
--	--



<p>Looptijd</p>	<p>Ipilimumab wordt gratis ter beschikking gesteld door Bristol Myers Squibb op individuele basis na een spontaan verzoek van de behandelende arts voor een patiënt die voldoet aan de geschiktheidscriteria vermeld in het document, totdat het besluit tot terugbetaling van de producten in de beoogde indicatie is vastgesteld (ongeacht het resultaat) of totdat, naar het klinisch oordeel van de behandelend arts, de patiënt geen baat meer heeft bij voortzetting van de behandeling, of tot Bristol Myers Squibb beslist om te stoppen met het inschrijven van nieuwe patiënten in het programma of tot een maximum van 2 jaar, afhankelijk van wat het eerste komt.</p> <p>Indien ipilimumab een terugbetaling verkrijgt in de loop van het medisch noodprogramma, zal de gratis levering van de terugbetaalde component in het medisch noodprogramma (Medical Need Program, MNP) automatisch worden stopgezet.</p> <p>BMS verbindt er zich toe om door te gaan met de behandeling van patiënten die zijn ingeschreven in het programma tijdens de 2-jarige behandelingsduur, zolang de patiënt baat heeft bij de voortzetting van de behandeling naar het klinisch oordeel van de behandelend arts, ook als de inschrijving van nieuwe patiënten is gestopt, tenzij nieuwe wetenschappelijke informatie dit zou tegenhouden.</p>
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>Als de patiënt geschikt is en de inclusie is goedgekeurd door BMS (de behandelend arts ontvangt een automatische kennisgeving van de beslissing binnen 5 werkdagen), kan de patiënt ipilimumabinfusies ontvangen van de behandelend arts. Patiënten hebben toegang tot nivolumab en ipilimumab via het ziekenhuis van de behandelend arts. Het geneesmiddel zal worden afgeleverd bij de ziekenhuisapotheek binnen 3 werkdagen na het invullen van de Toestemmingsbrief die volgt op de goedkeuring van inclusie van de patiënt.</p>
<p>Verantwoordelijke</p>	<p>Dhr. Tom Van Lee        SA Bristol-Myers Squibb Belgium NV        Parc de l'Alliance        Avenue de Finlande, 4        B-1420 Braine l'Alleud        Telefoonnr.: +32 23527592        E-mail: Tom.VanLee@bms.com</p>

<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Resterende flacons moeten worden bewaard bij de ziekenhuisapotheek en kunnen worden gebruikt voor een nieuwe patiënt, mits de goedkeuring van de verantwoordelijke arts van het programma voor opname van deze nieuwe patiënt is verkregen.</p> <p>Na het stoppen met het medisch noodprogramma zal alle ongebruikte medicatie worden teruggestuurd naar Bristol Myers Squibb of vernietigd worden in een geschikte faciliteit zo snel mogelijk na de voltooiing van het programma.</p> <p>On-site vernietiging is toegestaan, mits aan de volgende minimale normen wordt voldaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• On-site afvalverwerkingspraktijken mogen mensen niet blootstellen aan risico's van het geneesmiddel.</li> <li>• On-site afvalverwerkingspraktijken en procedures zijn in lijn met de geldende wet- en regelgeving, inclusief speciale vereisten voor gecontroleerde of gevaarlijke stoffen.</li> <li>• Schriftelijke procedures voor on-site afvalverwerking zijn beschikbaar en worden gevolgd. De procedures moeten worden geklasseerd bij de SOP's van het centrum en een kopie verstrekt aan BMS op aanvraag.</li> <li>• Gegevens worden bijgehouden voor traceerbaarheid van elke verpakking, inclusief de datum van afvoer, de hoeveelheid afgevoerd, en de identificatie van de persoon die de containers heeft verwijderd. De afvoermethode, d.w.z. verbrandingsinstallatie, gelicentieerde stortplaats, of vergunde afvalverwerker moet worden gedocumenteerd.</li> </ul> <p>Het is de verantwoordelijkheid van de arts om te zorgen voor verwijdering van alle lege verpakkingen, op voorwaarde dat de procedures voor afvalverwerking zijn vastgelegd volgens de toepasselijke federale, nationale, lokale en institutionele richtlijnen en procedures, en op voorwaarde dat toepasselijke verwijderingsrapporten worden bewaard.</p>
--	---

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De meest voorkomende bijwerkingen van nivolumab gecombineerd met ipilimumab zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• te traag werkende schildklier (wat kan leiden tot vermoeidheid of toename in lichaamsgewicht), te snel werkende schildklier (wat kan leiden tot een versnelde hartslag, zweten en gewichtsverlies)</li><li>• verminderde eetlust</li><li>• hoofdpijn</li><li>• ademnood (dyspneu)</li><li>• ontsteking van de darmen (colitis), diarree (waterige, losse of zachte ontlasting), braken, misselijkheid</li><li>• buikpijn</li><li>• huiduitslag, soms met blaren, jeuk</li><li>• pijn in de gewrichten (artralgie), pijn in de spieren en botten (musculoskeletale pijn)</li><li>• zich moe of zwak voelen, koorts</li></ul> <p><u>Contactgegevens voor veiligheidsinformatie:</u> De behandelend arts zal aan BMS alle bijwerkingen en andere meldbare voorvallen rapporteren in het Engels door een e-mail te sturen naar <a href="mailto:worldwide.safety@bms.com">worldwide.safety@bms.com</a> en dit onmiddellijk, binnen één (1) werkdag of drie (3) kalenderdagen, wat het kortst is, nadat het voorval werd waargenomen, met behulp van het Bijwerkingenformulier RD-FRM-SOP-006991-5 formulier in bijlage 8.</p> <p>De behandelend arts zal voldoen aan redelijke opvolgingsvragen van BMS.</p> <p><u>Neem in geval van vragen met betrekking tot de veiligheid en melding van bijwerkingen contact op met:</u> Avenue de Finlande, 4 B-1420 Braine l'Alleud E-mail: <a href="mailto:safety_belgium@bms.com">safety_belgium@bms.com</a> Fax: 02 352 75 66</p>
---	--