Summarized Information_English

Informations résumées_Français

Samengevatte informatie_Nederlands

Product Name	Yervoy®
Active substance	Ipilimumab
Indication and conditions of use	Indication: YERVOY® in combination with nivolumab is indicated for the treatment of adult patients with mismatch repair deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer in the following settings: • first-line treatment of unresectable or metastatic colorectal cancer; • treatment of metastatic colorectal cancer after prior fluoropyrimidine-based combination chemotherapy Condition of use: YERVOY® is a concentrate for solution for infusion (sterile concentrate). Clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow liquid that may contain light (few) particulates and has a pH of 7.0 and an osmolarity of 260-300 mOsm/kg. Treatment must be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the treatment of cancer. Patient selection for treatment with YERVOY based on MSI-H/dMMR tumour status should be assessed by a CE-marked IVD with the corresponding intended purpose. If the CE-marked IVD is not available, an alternative validated test should be used. The recommended dose for first-line treatment of dMMR or MSI-H CRC is 1 mg/kg ipilimumab in combination with 240 mg of nivolumab administered intravenously every 3 weeks for a maximum of 4 doses, followed by nivolumab monotherapy is administered intravenously at either 240 mg every 2 weeks or at 480 mg every 4 weeks, as presented in Table 3. For the monotherapy phase, the first dose of nivolumab should be administered 3 weeks after the last dose of the combination of nivolumab and ipilimumab. Treatment with nivolumab is recommended until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months in patients without disease progression. The recommended dose in patients who received prior fluoropyrimidine-based combination chemotherapy for dMMR or MSI-H CRC is 1 mg/kg ipilimumab in combination with 3 mg/kg nivolumab administered intravenously every 3 weeks for the first 4 doses, followed by nivolumab monotherapy administered intravenously 240 mg every 2 weeks, as presented in table below. For the monotherapy phase, the first dose of nivolumab should be administered 3 weeks after the last dose of the combination of ipilimumab and nivolumab. **Recommended doses and infusion times for intravenous administration of ipilimumab in combination with nivolumab for dMMR or MSI-H CRC** **Nivolumab**: First-line: 240 mg over 30 minutes (Combination phase, every 3 weeks for 4 dosing cycles); 240 mg every 2 weeks over 30 minutes or 480 mg every 4 weeks over 30 minutes (Monotherapy phase) **Nivolumab**: After prior fluoropyrimidine-based combination chemotherapy: 3 mg/kg over 30 minutes (Combination phase, every 3 weeks for 4 dosing cycles); 240 mg every 2 weeks over 30 minutes (Monotherapy phase) **Ipilimumab**: 1 mg/kg over 30 minutes (Combination phase, every 3 weeks for 4 dosing cycles); - (Monotherapy phase) Treatment with YERVOY in combination with nivolumab, should be continued as long as clinical benefit is observed or until treatment is no longer tolerated by the patient and up to maximum of 4 cycles before switching to the monotherapy phase. Management of immune-related adverse reactions may require withholding of a dose or permanent discontinuation of YERVOY therapy and institution of systemic high-dose corticosteroid. In

	some cases, addition of other immunosuppressive therapy may be considered. Dose escalation or reduction is not recommended. Dosing delay or discontinuation may be required based on individual safety and tolerability. There are no data on the use of ipilimumab in pregnant women. Ipilimumab has been shown to be present at very low levels in milk from cynomolgus monkeys treated during pregnancy. It is unknown whether ipilimumab is secreted in human milk. Secretion of IgGs in human milk is generally limited and IgGs have a low oral bioavailability. Significant systemic exposure of the infant is not expected and no effects on the breast-fed newborn/infant are anticipated. However, because of the potential for adverse reactions in nursing infants, a decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from YERVOY therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of YERVOY therapy for the woman. Studies to evaluate the effect of ipilimumab on fertility have not been performed. Thus, the effect of ipilimumab on male and female fertility is unknown.

Conditions, delays and further rules for participation of patients	**Inclusion criteria**
	- The patient is not eligible for a clinical trial running with Ipilimumab (Yervoy®) or another investigational medicinal product (IMP) in the MNP indication.
	- The patient is not eligible for treatment or cannot be adequately treated according to clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues, with an alternative pharmaceutical therapy that is commercially available in Belgium AND that is reimbursed for the MNP indication.
	- Patients of 18 years of age or above, with recurrent or metastatic dMMR/MSI-H CRC not amenable to surgery.
	  ▪ Histologically confirmed recurrent or metastatic CRC with no prior treatment history with chemotherapy and/or targeted agents for metastatic disease and not amenable to surgery.
	  ▪ Histologically confirmed recurrent or metastatic CRC with prior treatment history of fluoropyrimidine-based combination chemotherapy not amenable to surgery
	- Prior to considering a patient for enrolment in the MNP, the following website must be consulted for relevant clinical trials: euclinicaltrials.eu (CTIS).
	- Patients must have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form (ICF) before treatment begins.
	Exclusion criteria:
	- Concurrent participation in a therapeutic trial with another anticancer drug
	- Hypersensitivity to the drug or one of its ingredients.

Duration of the program	This program will start as soon as it receives authorization from FAMHP. Ipilimumab (Yervoy®) will be provided free of charge by BMS on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the MNP until • the reimbursement procedure has been completed in Belgium in the envisaged indication (regardless of the outcome), or until • an internal decision by BMS is made to terminate this MNP, whichever is sooner. Upon commercial availability of Ipilimumab (Yervoy®) in Belgium, the patients enclosed in the MNP and still on treatment will switch to commercial product Ipilimumab (Yervoy®) to continue their treatment. The applicant commits itself to let the FAMHP know if the reimbursement has been rejected. In case of rejection of the reimbursement, this program will be terminated. At the time the program ends patients participating in the program must switch to the commercially available medicinal product. However, as long as the medicinal product is not commercially available in Belgium for the indication of the program, the applicant shall continue to provide for free the medicinal product to those patients that were already included in the program, according to the modalities of the closed program unless decided otherwise by the competent authority for scientific reasons

Conditions of distribution	The treating physician will check ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the program. In case of patient eligibility, the treating physician informs the patient or its legal representative regarding the lack of therapeutic alternative to treat the pathology, the modalities to make the medicine available and the benefit and the risk of this new treatment. The patient must understand and accept his/her informed and voluntary participation in the MNP and provide a signed ICF. The written motivated request (respect of unmet medical need definition) by the treating physician for an individual patient supply of Ipilimumab (Yervoy®), will be completed and submitted to BMS through the Physician Declaration Form Upon submission of the electronic forms, the responsible physician of BMS will be automatically notified by the system and will evaluate the eligibility of the patient. The treating physician will receive an automatic notification of the decision (approval or rejection) within 5 working days and in case of approval will be asked to complete a Letter of Agreement. The treating physician will be able to access the Medical Need Protocol and all procedural documents. Once the Letter of Agreement has been submitted by the treating physician via the web-based platform, the Ipilimumab (Yervoy®) boxes will be delivered to the hospital pharmacy within 3 working days. In case of temporary unavailability of the platform, paper forms will be used for all of the above.
Responsible of the program	**Responsible of the program:** Kim Simons Bristol Myers Squibb (BMS) Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Phone : +32 2 352 76 11 Kim.simons@bms.com **Responsible physician:** Dr. Guy Vanavermaete Bristol Myers Squibb (BMS) Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Phone : +32 2 352 76 11
Modalities for the disposal	No stock of MNP medication will be held by the hospital pharmacy. The shipment of medication is based on a per patient and per cycle basis in a separate shipping box. Each shipping box will contain the medication for 1 patient for 1 cycle. Each resupply is requested by the treating physician. This process will ensure minimization of left-over drug which requires disposal by the pharmacist. All unused medication should be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the MNP. Medication provided for an individual patient request under the MNP should be used for that specific patient only. The packaging of Yervoy must be the same as that of Yervoy authorised in Belgium.
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	**Summary of the safety profile** When ipilimumab is administered in combination, refer to the SmPC for the other therapeutic agent(s) prior to initiation of treatment. For additional information on the safety profile of the other therapeutic agents used in combination with ipilimumab, please refer to the respective SmPC. In the pooled dataset of ipilimumab administered in combination with nivolumab (with or without chemotherapy) across tumour types (n = 2294) with minimum follow-up ranging from 6 to 47 months, the most frequent adverse reactions (≥ 10%) were fatigue (49%), diarrhoea (37%), rash (37%), nausea (30%), pruritus (29%), musculoskeletal pain (27%), pyrexia (24%), decreased appetite (23%),cough (22%), vomiting (19%), constipation (19%), arthralgia (19%), abdominal pain (19%), dyspnoea (18%), hypothyroidism (16%), headache (15%), upper respiratory tract infection (15%), oedema (13%) and dizziness (10%). The incidence of Grade 3-5

	adverse reactions was 67% for nivolumab in combination with ipilimumab (with or without chemotherapy), with 0.7% fatal adverse reactions attributed to study drug. Among patients treated with ipilimumab 3 mg/kg in combination with nivolumab 1 mg/kg, fatigue (62%), rash (57%), diarrhoea (52%), nausea (42%), pruritus (40%), pyrexia (36%), and headache (26%) were reported at an incidence rate ≥ 10% higher than the rates reported in the pooled dataset of ipilimumab in combination with nivolumab (with or without chemotherapy) incidence rate. Among patients treated with ipilimumab 1 mg/kg in combination with nivolumab 360 mg and chemotherapy, anaemia (32%) and neutropenia (15%) were reported at an incidence rate ≥ 10% higher than the rates reported in the pooled dataset of ipilimumab in combination with nivolumab (with or without chemotherapy) incidence rate. **Tabulated summary of adverse reactions** Adverse reactions reported in the pooled dataset for patients treated with ipilimumab in combination with nivolumab (with or without chemotherapy) (n = 2294) and from post-marketing are presented in Table 6. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from available post-marketing data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Adverse reactions with ipilimumab in combination with other therapeutic agents

	Combination with nivolumab (with or without chemotherapy)
Infections and infestations	
Very common	upper respiratory tract infection
Common	pneumonia, bronchitis, conjunctivitis
Rare	aseptic meningitis
Blood and lymphatic system disorders	
Very common	anaemia[b,i], thrombocytopaenia[b], leucopoenia[b], lymphopaenia[b], neutropaenia[b]
Common	eosinophilia
Uncommon	febrile neutropaenia
Not known	haemophagocytic lymphohistiocytosis
Immune system disorders	
Common	infusion-related reaction (including cytokine release syndrome), hypersensitivity
Rare	sarcoidosis
Not known	solid organ transplant rejection[f]
Endocrine disorders	
Very common	hypothyroidism
Common	hyperthyroidism, thyroiditis, adrenal insufficiency, hypophysitis, hypopituitarism, diabetes mellitus
Uncommon	diabetic ketoacidosis
Rare	hypoparathyroidism
Metabolism and nutrition disorders	
Very common	decreased appetite, hyperglycaemia[b], hypoglycaemia[b]
Common	dehydration, hypoalbuminaemia, hypophosphataemia, weight decreased
Uncommon	metabolic acidosis
Not known	tumour lysis syndrome[g]
Nervous system disorders	
Very common	headache, dizziness
Common	peripheral neuropathy
Uncommon	polyneuropathy, peroneal nerve palsy, autoimmune neuropathy (including facial and abducens nerve paresis), encephalitis, myasthenia gravis
Rare	Guillain-Barré syndrome, neuritis, myelitis (including transverse myelitis)
Eye disorders	
Common	blurred vision, dry eye
Uncommon	uveitis, episcleritis
Rare	Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, serous retinal detachment

	Combination with nivolumab (with or without chemotherapy)
Cardiac disorders	
Common	tachycardia, atrial fibrillation
Uncommon	myocarditis[a], arrhythmia (including ventricular arrhythmia)[a], bradycardia
Not known	pericardial disorders[h]
Vascular disorders	
Common	hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common	cough, dyspnoea
Common	pneumonitis[a], pulmonary embolism[a], pleural effusion
Gastrointestinal disorders	
Very common	diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain, constipation
Common	colitis[a], pancreatitis, stomatitis, gastritis, dry mouth
Uncommon	duodenitis
Rare	Intestinal perforation[a], pancreatic exocrine insufficiency, coeliac disease
Hepatobiliary disorders	
Common	hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	rash[c], pruritus
Common	alopecia, vitiligo, urticaria, dry skin, erythema
Uncommon	Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, psoriasis, other lichen disorders
Rare	toxic epidermal necrolysis[a,d], lichen sclerosus
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common	musculoskeletal pain[e], arthralgia
Common	muscle spasms, muscular weakness, arthritis
Uncommon	polymyalgia rheumatica, myopathy, myositis (including polymyositis)[a]
Rare	spondyloarthropathy, Sjogren's syndrome, rhabdomyolysis[a]
Renal and urinary disorders	
Common	renal failure (including acute kidney injury)[a]
Uncommon	tubulointerstitial nephritis, nephritis
Rare	cystitis noninfective
General disorders and administration site conditions	
Very common	fatigue, pyrexia, oedema (including peripheral oedema)
Common	chest pain, pain, chills
Investigations	
Very common	increased alkaline phosphatase[b], increased AST[b], increased ALT[b], increased total bilirubin[b], increased creatinine[b], increased amylase[b], increased lipase[b], hyponatraemia[b], hyperkalaemia[b], hypokalaemia[b], hypercalcaemia[b], hypocalcaemia[b]
Common	hypernatraemia[b], hypermagnesaemia[b], increased thyroid stimulating hormone, increased gamma-glutamyltransferase

Adverse reaction frequencies presented in Table 6 may not be fully attributable to ipilimumab alone or in combination with other therapeutic agents, but may contain contributions from the underlying disease or from medicinal product used in combination.

[a] Fatal cases have been reported in completed or ongoing clinical studies

[b] Frequencies of laboratory terms reflect the proportion of patients who experienced a worsening from baseline in laboratory measurements. See "Description of selected adverse reactions; laboratory abnormalities" below.

[c] Rash is a composite term which includes maculopapular rash, rash erythematous, rash pruritic, rash follicular, rash macular, rash morbilliform, rash papular, rash pustular, rash papulosquamous, rash vesicular, rash generalised, exfoliative rash, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, dermatitis atopic, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, dermatitis psoriasiform, drug eruption, nodular rash, and pemphigoid.

[d] Reported also in studies outside the pooled dataset. The frequency is based on the program-wide exposure.

[e] Musculoskeletal pain is a composite term which includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, myalgia, myalgia intercostal, neck pain, pain in extremity, and spinal pain.

[f] Post-marketing event (also see section 4.4).

[g] Reported in clinical studies and in the post-marketing setting.

[h] Pericardial disorders is a composite term which includes pericarditis, pericardial effusion, cardiac tamponade, and Dressler's syndrome.

[i] Anaemia is a composite term which includes, among other causes, haemolytic anaemia and autoimmune anaemia, haemoglobin decreased, iron deficiency anaemia, and red blood cell count decreased.

As with clinical trials, previously observed events should be relied upon rather than what might be expected from the pharmacological properties of a medicinal product. In this way it can be determined whether a serious adverse reaction should be classified as a suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR).

Informations résumées_Français

<table>
<tr><td>Nom du medicament</td><td>Yervoy®</td></tr>
<tr><td>Nom de la substance active</td><td>Ipilimumab</td></tr>
<tr><td>Indication et conditions d’utilisation</td><td>
YERVOY® en association avec le nivolumab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal présentant un déficit de la réparation des mésappariements ou une instabilité des microsatellites élevée dans les contextes suivants :
- traitement de première intention du cancer colorectal non résécable ou métastatique ;
- traitement du cancer colorectal métastatique après une chimiothérapie antérieure en association à base de fluoropyrimidine
Condition d'utilisation :
YERVOY® est un concentré pour solution pour perfusion (concentré stérile).
Liquide clair à légèrement opalescent, incolore à jaune pâle, pouvant contenir des particules légères (peu nombreuses), ayant un pH de 7,0 et une osmolarité de 260-300 mOsm/kg.
Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins spécialistes expérimentés dans le traitement du cancer. La sélection des patients pour le traitement par YERVOY en fonction du statut tumoral MSI-H/dMMR doit être évaluée par un DIV marqué CE avec l'objectif correspondant. Si le DIV marqué CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé.

La dose recommandée pour le traitement de première intention du CCR dMMR ou MSI-H est de 1 mg/kg d'ipilimumab en association avec 240 mg de nivolumab administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour un maximum de 4 doses, suivi d'une monothérapie par nivolumab administrée par voie intraveineuse à raison de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines, tel que présenté dans le tableau 3. Pour la phase de monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée 3 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab et d'ipilimumab. Le traitement par nivolumab est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie. La dose recommandée chez les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine pour le CRC dMMR ou MSI-H est de 1 mg/kg d'ipilimumab en association avec 3 mg/kg de nivolumab administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, suivi d'une monothérapie par nivolumab administré par voie intraveineuse à raison de 240 mg toutes les 2 semaines, comme présenté dans le tableau ci-dessous. Pour la phase de monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée 3 semaines après la dernière dose de l'association d'ipilimumab et de nivolumab.
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d’administration</th><th>Phase de monothérapie</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Nivolumab</td><td>Première ligne</td><td>240 mg pendant 30 minutes</td><td>240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou
480 mg toutes les 4 semaines pendant 30 minutes</td></tr>
<tr><td>Après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine</td><td>3 mg/kg pendant 30 minutes</td><td>240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ipilimumab</td><td>1 mg/kg pendant 30 minutes</td><td>-</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Le traitement par YERVOY en association avec le nivolumab doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré par le patient et jusqu'à un maximum de 4 cycles avant de passer à la phase de monothérapie. La prise en charge des effets indésirables liés au système immunitaire peut nécessiter la suspension d'une dose ou l'arrêt définitif du traitement par YERVOY et l'instauration d'un traitement systémique par corticostéroïdes à forte dose. Dans certains cas, l'ajout d'un autre traitement immunosuppresseur peut être envisagé. L'augmentation ou la réduction de la dose n'est pas recommandée. Il peut être nécessaire de retarder ou d'interrompre le traitement en fonction de la sécurité et de la tolérabilité individuelles. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'ipilimumab chez les femmes enceintes. Il a été démontré que l'ipilimumab est présent à de très faibles niveaux dans le lait de singes cynomolgus traités pendant la grossesse. On ne sait pas si l'ipilimumab est sécrété dans le lait humain. La sécrétion d'IgG dans le lait humain est généralement limitée et les IgG ont une faible biodisponibilité orale. Une exposition systémique significative du nourrisson n'est pas attendue et aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est anticipé. Cependant, en raison du risque d'effets indésirables chez les nourrissons, il faut décider d'interrompre l'allaitement ou le traitement par YERVOY en tenant compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des avantages du traitement par YERVOY pour la femme. Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'ipilimumab sur la fertilité. Par conséquent, l'effet de l'ipilimumab sur la fertilité des hommes et des femmes est inconnu.
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	**Critères d'inclusion :** - Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique en cours avec Ipilimumab (Yervoy®) ou un autre médicament expérimental (IMP) pour l'indication MNP. - Le patient n'est pas éligible pour un traitement ou ne peut pas être traité adéquatement selon les directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité, avec une thérapie pharmaceutique alternative disponible commercialement en Belgique ET remboursée pour l'indication MNP. - Patients âgés de 18 ans ou plus, atteints de CRC dMMR/MSI-H récurrent ou métastatique non opérable. CRC récurrent ou métastatique confirmé histologiquement sans antécédents de traitement par chimiothérapie et/ou agents ciblés pour la maladie métastatique et non opérable. CRC récurrent ou métastatique confirmé histologiquement avec des antécédents de traitement par chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine non opérable. - Avant de considérer l'inscription d'un patient dans le MNP, le site web suivant doit être consulté pour les essais cliniques pertinents : euclinicaltrials.eu (CTIS). - Les patients doivent avoir été clairement et complètement informés par le médecin traitant et avoir signé le formulaire de consentement éclairé (ICF) avant le début du traitement. **Critères d'exclusion :** - Participation simultanée à un essai thérapeutique avec un autre médicament anticancéreux. - Hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses ingrédients.
Durée	Ce programme débutera dès qu'il aura reçu l'autorisation de l'AFMPS. L'Ipilimumab (Yervoy®) sera fourni gratuitement par BMS sur une base individuelle selon les critères énoncés dans ce programme à partir de l'établissement du MNP jusqu'à • Le produit processus de remboursement sera fini en Belgique pour l'indication envisagée (quelle que soit la décision), ou jusqu'à ce que • De l'avis clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement, ou jusqu'à ce que

	• Une décision interne de BMS soit prise pour mettre fin à ce MNP, selon ce qui survient en premier. Lorsque l'Ipilimumab (Yervoy®) sera commercialisé en Belgique, les patients inclus dans le MNP et toujours sous traitement passeront au produit commercial Ipilimumab (Yervoy®) pour poursuivre leur traitement. Le demandeur s'engage à informer l'AFMPS en cas de refus de remboursement. En cas de refus de remboursement, ce programme sera clôturé. À la fin du programme, les patients participant au programme doivent passer au médicament disponible dans le commerce. Cependant, tant que le médicament n'est pas disponible dans le commerce en Belgique pour l'indication du programme, le demandeur doit continuer à fournir gratuitement le médicament à ces patients déjà inclus dans le programme, selon les modalités du programme fermé, sauf décision contraire de l'autorité compétente pour des raisons scientifiques.
Conditions de distribution	Le médecin traitant vérifie les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et vérifie les critères d'inclusion/exclusion du programme. En cas d'éligibilité du patient, le médecin traitant informe le patient ou son représentant légal de l'absence d'alternative thérapeutique pour traiter la pathologie, des modalités de mise à disposition du médicament et des bénéfices et risques de ce nouveau traitement. Le patient doit comprendre et accepter sa participation informée et volontaire au PNM et fournir une CIF signée. La demande écrite motivée (respect de la définition des besoins médicaux non satisfaits) par le médecin traitant pour un approvisionnement individuel en ipilimumab (Yervoy®), sera complétée et soumise à BMS par le biais du formulaire de déclaration du médecin . Lors de la soumission des formulaires électroniques, le médecin responsable de BMS sera automatiquement notifié par le système et évaluera l'éligibilité du patient. Le médecin traitant recevra une notification automatique de la décision (approbation ou rejet) dans les 5 jours ouvrables et, en cas d'approbation, sera invité à remplir une lettre d'accord. Le médecin traitant pourra accéder au protocole de besoin médical et à tous les documents de procédure. Une fois la lettre d'accord soumise par le médecin traitant via la plateforme web, les boîtes d'ipilimumab (Yervoy®) seront livrées à la pharmacie de l'hôpital dans les 3 jours ouvrables. En cas d'indisponibilité temporaire de la plateforme, des formulaires papier seront utilisés pour toutes les opérations susmentionnées.
Responsable du programme	**Responsable du programme:** Kim Simons Bristol Myers Squibb (BMS) Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique +32 2 352 76 11 Kim.simons@bms.com **Médecin Responsable:** Dr. Guy Vanavermaete Bristol Myers Squibb (BMS) Avenue de Finlande 4, +32 2 352 76 11 Guy.Vanavermaete@bms.com
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	Aucun de stock de médicaments MNP ne sera conservée par la pharmacie de l'hôpital. L'expédition des médicaments est basée sur une base par patient et par cycle dans une boîte d'expédition séparée. Chaque expédition contiendra les médicaments pour 1 patient pour 1 cycle. Chaque réapprovisionnement est demandé par le médecin traitant. Ce processus permettra de minimiser les médicaments non-utilieés qui nécessitent une élimination par le pharmacien. Tout médicament non utilisé doit être détruit dans une installation appropriée dès que possible après l'arrêt du patient du MNP. Les médicaments fournis pour une demande

	de patient individuel dans le cadre du MNP doivent être utilisés uniquement pour ce patient spécifique. L'emballage du Yervoy doit être identique à celui du Yervoy autorisé en Belgique. .
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables inattendus graves	**A. Résumé du profil de sécurité** Lorsque l'ipilimumab est administré en association, il convient de se référer au SmPC du ou des autres agents thérapeutiques avant l'instauration du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité des autres agents thérapeutiques utilisés en association avec l'ipilimumab, veuillez-vous référer à leur SmPC respectif. Dans l'ensemble de données regroupées sur l'ipilimumab administré en association avec le nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) dans tous les types de tumeurs (n = 2294) avec un suivi minimal allant de 6 à 47 mois, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) étaient la fatigue (49 %), la diarrhée (37 %), les éruptions cutanées (37 %), les nausées (30 %), prurit (29%), douleurs musculo-squelettiques (27%), pyrexie (24%), diminution de l'appétit (23%), toux (22%), vomissements (19%), constipation (19%), arthralgie (19%), douleurs abdominales (19%), dyspnée (18%), hypothyroïdie (16%), céphalées (15%), infections des voies respiratoires supérieures (15%), œdèmes (13%) et vertiges (10%). L'incidence des effets indésirables de grade 3 à 5 était de 67 % pour le nivolumab en association avec l'ipilimumab (avec ou sans chimiothérapie), avec 0,7 % d'effets indésirables mortels attribués au médicament à l'étude. Parmi les patients traités par ipilimumab 3 mg/kg en association avec nivolumab 1 mg/kg, la fatigue (62 %), les éruptions cutanées (57 %), la diarrhée (52 %), les nausées (42 %), le prurit (40 %), la pyrexie (36 %) et les céphalées (26 %) ont été rapportés à un taux d'incidence ≥ 10 % supérieur aux taux rapportés dans l'ensemble de données regroupées de l'ipilimumab en association avec nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) taux d'incidence. Parmi les patients traités par ipilimumab 1 mg/kg en association avec nivolumab 360 mg et une chimiothérapie, l'anémie (32 %) et la neutropénie (15 %) ont été rapportées à un taux d'incidence ≥ 10 % plus élevé que les taux rapportés dans l'ensemble de données regroupées de l'ipilimumab en association avec nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) taux d'incidence. B. **Résumé tabulé des effets indésirables** Les effets indésirables rapportés dans l'ensemble des données regroupées pour les patients traités par ipilimumab en association avec nivolumab (avec ou sans chimiothérapie) (n = 2294) et après commercialisation sont présentés dans le tableau 6. Ces réactions sont présentées par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), non connu (ne peut être estimé à partir des données post-commercialisation disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	
Fréquent	sepsis[b], infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires
Peu fréquent	choc septique[b], pneumonie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
Fréquent	douleur tumorale
Peu fréquent	syndrome paranéoplasique
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	anémie, lymphopénie, thrombopénie, neutropénie
Peu fréquent	anémie hémolytique[b], éosinophilie
Fréquence indéterminée	lymphohistiocytose hémophagocytaire[e]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	hypersensibilité
Très rare	réaction anaphylactique
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide[e]
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypopituitarisme (y compris hypophysite)[c], hypothyroïdie[c]
Peu fréquent	insuffisance surrénale[c], insuffisance corticosurrénalienne secondaire[d] hyperthyroïdie[c], hypogonadisme
Rare	thyroïdite auto immune[d], thyroïdite[d]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	diminution de l'appétit
Fréquent	déshydratation, hypokaliémie, diminution du poids, hyponatrémie
Peu fréquent	alkalose, hypophosphatémie, syndrome de lyse tumorale, hypocalcémie[d]
Rare	Diabète sucré de type 1 (incluant acidocétose diabétique)[h]
Affections psychiatriques	
Fréquent	état confusionnel, dépression
Peu fréquent	modifications de l'état mental, baisse de la libido

Affections du système nerveux	
Fréquent	neuropathie sensitive périphérique, sensation vertigineuse, céphalées, léthargie, neuropathie crânienne, œdème cérébral, neuropathie périphérique
Peu fréquent	syndrome de Guillain-Barré[b,c], méningite (aseptique), neuropathie centrale auto-immune (encéphalite)[d], syncope, ataxie, tremblement, myoclonies, dysarthrie
Rare	myasthénie grave[d]
Fréquence indéterminée	myélite
Affections oculaires	
Fréquent	vision trouble, douleur oculaire
Peu fréquent	uvéite[c], hémorragie vitreuse, iritis[c], oedème oculaire[d], blépharite[d], diminution de l'acuité visuelle, sensation de corps étrangers dans les yeux, conjonctivite
Rare	syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada[c], décollement séreux de la rétine
Affections cardiaques	
Fréquent	arythmie, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	
Fréquent	hypotension, flush, bouffées de chaleur
Peu fréquent	vascularite, angiopathie[b], ischémie périphérique, hypotension orthostatique
Rare	artérite temporale[d]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	dyspnée, toux, rhinite allergique
Peu fréquent	insuffisance respiratoire, syndrome de détresse respiratoire aigüe[b], infiltration pulmonaire, oedème pulmonaire, pneumopathie inflammatoire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée[c], vomissement, nausée, constipation, douleur abdominale
Fréquent	hémorragie gastro-intestinale, colite[b,c], reflux gastro-œsophagien, inflammation des muqueuses[d], gastroentérite, stomatite
Peu fréquent	perforation gastro-intestinale[b,c], perforation du gros intestin[b,c], perforation intestinale[b,c], péritonite[b], diverticulite, pancréatite, entérocolite, ulcère gastrique, ulcère du gros intestin, œsophagite, iléus [d], proctite[d]
Rare	insuffisance pancréatique exocrine, maladie cœliaque
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	anomalies de la fonction hépatique
Peu fréquent	insuffisance hépatique[b,c], hépatite, hépatomégalie, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Eruption cutanée[c], prurit[c]
Fréquent	dermatite, érythème, vitiligo, urticaire, eczéma[d], alopécie, sueurs nocturnes, peau sèche
Peu fréquent	nécrolyse épidermique toxique[b,c], vascularite leucocytoclasique, exfoliation de la peau, changement de la couleur des cheveux[d],
Rare	érythème polymorphe[d], psoriasis[d], réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)[d]
Fréquence indéterminée	pemphigoïde
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	douleur musculo-squelettique[f]
Fréquent	arthralgie, myalgie, spasmes musculaires, arthrite
Peu fréquent	pseudo polyarthrite rhizomélique, myosite[d], faiblesse musculaire[d]
Rare	polymiosite[d]

Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	insuffisance rénale[b]
Peu fréquent	glomérulonéphrite[c], néphrite auto-immune[d], acidose tubulaire rénale, hématurie[d], cystite non infectieuse[g], protéinurie[d]
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue, réaction au site d'injection, fièvre, œdème, douleur
Fréquent	frissons, asthénie, état grippal[d]
Peu fréquent	défaillance multiviscérale [b,c], syndrome de réponse inflammatoire systémique[d], réaction liée à la perfusion
Investigations	
Fréquent	augmentation du taux d'ALAT[c], augmentation du taux d'ASAT[c], augmentation des phosphatases alcalines sanguines[d], augmentation de la bilirubinémie, augmentation du taux de lipase[c]
Peu fréquent	augmentation des gamma-glutamyltransférases[d], augmentation de la créatininémie, augmentation du taux sanguin de TSH, diminution du taux sanguin de cortisol, diminution du taux sanguin de corticotrophine, augmentation du taux sanguin d'amylase[c], anticorps antinucléaires positifs[d], diminution du taux sanguin de testostérone
Rare	diminution du taux sanguin de TSH[d], diminution de la thyroxine[d], prolactine sanguine anormale[d]

Les fréquences des effets indésirables présentées dans le Tableau 6 peuvent ne pas être attribuables en totalité à l'ipilimumab, mais peuvent être en partie dues à la maladie sous-jacente.

[a] Les fréquences sont basées sur les données poolées de 9 essais clinique évaluant ipilimumab à la dose de 3 mg/kg dans le traitement du mélanome.

[b] Dont des issues fatales.

[c] Des informations supplémentaires sur ces effets indésirables inflammatoires potentiels sont fournies dans la section "Description de certains effets indésirables" et dans la rubrique 4.4. Les données présentées dans ces rubriques reflètent principalement l'expérience issue de l'étude de Phase 3 MDX010-20.

[d] Des données en dehors des 9 essais cliniques achevés dans le mélanome ont été incluses pour la déterminations des fréquences.

[e] Événement rapporté post-commercialisation (voir aussi rubrique 4.4)

[f] Douleur musculo-squelettique est un terme composite qui inclut douleur dorsale, douleur osseuse, douleur musculo-squelettique du thorax, gêne musculosquelettique, myalgie, douleur cervicale, douleur des extrémités et douleur rachidienne.

[g] Rapporté dans les études cliniques et dans le cadre de la post-commercialisation.

[h] Diabète sucré de type 1 pouvant être associé à une acidocétose diabétique

Comme pour les essais cliniques, il convient de se fonder sur les événements précédemment observés plutôt que sur ce que l'on pourrait attendre des propriétés pharmacologiques d'un médicament. Il est ainsi possible de déterminer si un effet indésirable grave doit ou non être classé comme une suspicion d'effet indésirable grave inattendu (SUSAR).

Samengevatte informatie_Nederlands

<table>
<tr><td>Naam geneesmiddel</td><td>Yervoy</td></tr>
<tr><td>Naam actieve substantie</td><td>Ipilimumab</td></tr>
<tr><td>Indicatie en gebruiks-voorwaarden</td><td>
<u>Indication</u>:
YERVOY® in combinatie met nivolumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mismatch repair-deficiënte (dMMR) of microsatelliet-instabiliteit-hoge (MSI-H) colorectale kanker in de volgende situaties:
• eerstelijnsbehandeling van niet-reseceerbare of gemetastaseerde colorectale kanker;
• behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker na eerdere combinatiechemotherapie op basis van fluoropyrimidine.

Gebruiksvoorwaarden:
YERVOY® is een concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Helder tot licht opalescent, kleurloos tot lichtgeel vloeibaar product dat lichte (weinig) deeltjes kan bevatten en een pH heeft van 7,0 en een osmolariteit van 260–300 mOsm/kg.

De behandeling moet worden gestart en begeleid door gespecialiseerde artsen met ervaring in de behandeling van kanker. Patiëntselectie voor behandeling met YERVOY op basis van MSI-H/dMMR-tumorstatus moet worden beoordeeld met een IVD met CE-markering en het overeenkomstige beoogde doel. Als het IVD met CE-markering niet beschikbaar is, moet een alternatieve gevalideerde test worden gebruikt. De aanbevolen dosis voor eerstelijnsbehandeling van dMMR of MSI-H CRC is 1 mg/kg ipilimumab in combinatie met 240 mg nivolumab, intraveneus toegediend elke 3 weken gedurende maximaal 4 doses, gevolgd door nivolumab monotherapie intraveneus toegediend met ofwel 240 mg elke 2 weken of 480 mg elke 4 weken, zoals weergegeven in tabel 3. Voor de monotherapiefase moet de eerste dosis nivolumab 3 weken na de laatste dosis van de combinatie van nivolumab en ipilimumab worden toegediend. Behandeling met nivolumab wordt aanbevolen tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder progressie van de ziekte. De aanbevolen dosis bij patiënten die voorafgaande op fluoropyrimidine gebaseerde combinatiechemotherapie hebben ontvangen voor dMMR of MSI-H CRC is 1 mg/kg ipilimumab in combinatie met 3 mg/kg nivolumab, intraveneus toegediend om de 3 weken gedurende de eerste 4 doses, gevolgd door nivolumab monotherapie, intraveneus 240 mg om de 2 weken, zoals weergegeven in onderstaande tabel. Voor de monotherapiefase moet de eerste dosis nivolumab 3 weken na de laatste dosis van de combinatie van ipilimumab en nivolumab worden toegediend.
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>Combinatie-fase, iedere 3 weken gedurende 4 toedieningscycli</th><th>Monotherapie-fase</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Nivolumab</td><td>Eerste lijn</td><td>240 mg gedurende 30 minuten</td><td>240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of
480 mg iedere 4 weken gedurende 30 minuten</td></tr>
<tr><td>Na eerdere fluoropyrimidine bevattende combinatiechemothera-pie</td><td>3 mg/kg gedurende 30 minuten</td><td>240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ipilimumab</td><td>1 mg/kg gedurende 30 minuten</td><td>-</td></tr>
</table>
De behandeling met YERVOY in combinatie met nivolumab dient te worden voortgezet zolang klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat de behandeling niet langer wordt
</td></tr>
</table>

	verdragen door de patiënt en tot maximaal 4 cycli voordat wordt overgegaan op de monotherapiefase. Beheer van immuungerelateerde bijwerkingen kan inhouden van een dosis of permanente stopzetting van de behandeling met YERVOY en instelling van systemische hoge dosis corticosteroïden vereisen. In sommige gevallen kan toevoeging van een andere immunosuppressieve therapie worden overwogen. Dosisverhoging of -verlaging wordt niet aanbevolen. Uitstel of stopzetting van de dosering kan nodig zijn op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Er zijn geen gegevens over het gebruik van ipilimumab bij zwangere vrouwen. Er is aangetoond dat ipilimumab in zeer lage concentraties aanwezig is in melk van cynomolgusapen die tijdens de zwangerschap zijn behandeld. Het is niet bekend of ipilimumab wordt uitgescheiden in moedermelk. De secretie van IgG's in humane melk is over het algemeen beperkt en IgG's hebben een lage orale biologische beschikbaarheid. Significante systemische blootstelling van de zuigeling wordt niet verwacht en er worden geen effecten op de pasgeborene/zuigeling verwacht die borstvoeding krijgt. Vanwege de kans op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding geven, moet echter worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met YERVOY moet worden gestaakt, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met YERVOY voor de vrouw. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van ipilimumab op de vruchtbaarheid te evalueren. Het effect van ipilimumab op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen is dus niet bekend.
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	**Inclusiecriteria:** - De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie met Ipilimumab (Yervoy®) of een ander onderzoeksmedicijn (IMP) voor de MNP-indicatie. - De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet adequaat worden behandeld volgens klinische richtlijnen, vanwege effectiviteits- en/of veiligheidsproblemen, met een alternatieve farmaceutische therapie die commercieel beschikbaar is in België EN die wordt vergoed voor de MNP-indicatie. - Patiënten van 18 jaar of ouder, met recidiverende of gemetastaseerde dMMR/MSI-H CRC die niet operabel zijn. Histologisch bevestigde recidiverende of gemetastaseerde CRC zonder eerdere behandelingsgeschiedenis met chemotherapie en/of gerichte middelen voor gemetastaseerde ziekte en niet operabel. Histologisch bevestigde recidiverende of gemetastaseerde CRC met een eerdere behandelingsgeschiedenis van fluoropyrimidine-gebaseerde combinatietherapie die niet operabel zijn. - Voordat een patiënt in aanmerking komt voor inschrijving in de MNP, moet de volgende website worden geraadpleegd voor relevante klinische studies: euclinicaltrials.eu (CTIS). - Patiënten moeten duidelijk en volledig geïnformeerd zijn door de behandelend arts en het toestemmingsformulier (ICF) hebben ondertekend voordat de behandeling begint. **Exclusiecriteria:** - Gelijktijdige deelname aan een therapeutische studie met een ander kankermedicijn. - Overgevoeligheid voor het medicijn of een van de ingrediënten.
Looptijd	Dit programma gaat van start zodra het de goedkeuring van het FAGG heeft gekregen. Ipilimumab (Yervoy®) zal gratis worden verstrekt door BMS op individuele patiëntenbasis volgens de criteria die in dit programma zijn vermeld vanaf de start van het MNP tot • De terugbetalingsprocedure in België voor de beoogde indicatie is voltooid (ongeacht de uitkomst), of totdat • Een interne beslissing van BMS wordt genomen om dit MNP te beëindigen, afhankelijk van wat het eerst gebeurt.

	Zodra Ipilimumab (Yervoy®) commercieel beschikbaar is in België, zullen de patiënten die deel uitmaken van het MNP en nog steeds in behandeling zijn, overstappen op het commerciële product Ipilimumab (Yervoy®) om hun behandeling voort te zetten. De aanvrager verbindt er zich toe het FAGG te verwittigen indien de terugbetaling wordt geweigerd. In geval van weigering van de terugbetaling wordt dit programma stopgezet. Op het moment dat het programma eindigt, moeten de patiënten die aan het programma deelnemen, overstappen op het commercieel beschikbare geneesmiddel. Echter, zolang het geneesmiddel niet commercieel beschikbaar is in België voor de indicatie van het programma, moet de aanvrager het geneesmiddel gratis blijven verstrekken aan de patiënten die al in het programma zijn opgenomen, volgens de modaliteiten van het gesloten programma, tenzij anders beslist door de bevoegde autoriteit om wetenschappelijke redenen.
Distributie voorwaarden	De behandelend arts zal lopende klinische studies nagaan die mogelijk geschikt zijn voor de patiënt en de inclusie- en exclusiecriteria van het programma controleren. In geval van geschiktheid van de patiënt zal de behandelend arts de patiënt of diens wettelijke vertegenwoordiger informeren over het ontbreken van een therapeutisch alternatief voor de behandeling van de aandoening, de modaliteiten voor het beschikbaar maken van het geneesmiddel, en de voordelen en risico's van deze nieuwe behandeling. De patiënt moet zijn/haar geïnformeerde en vrijwillige deelname aan het Medisch Noodprogramma (MNP) begrijpen en aanvaarden, en een ondertekend toestemmingsformulier (ICF) verstrekken. Het schriftelijk gemotiveerde verzoek (in overeenstemming met de definitie van onvervulde medische nood) van de behandelend arts voor individuele patiënttoegang tot Ipilimumab (Yervoy®), zal worden ingevuld en ingediend bij BMS via het *Physician Declaration Form* . Na indiening van de elektronische formulieren zal de verantwoordelijke arts van BMS automatisch via het systeem op de hoogte worden gebracht en de geschiktheid van de patiënt evalueren. De behandelend arts ontvangt binnen 5 werkdagen een automatische kennisgeving van de beslissing (goedkeuring of afwijzing), en wordt in geval van goedkeuring verzocht een *Letter of Agreement* te ondertekenen. De behandelend arts krijgt toegang tot het Medisch Noodprotocol en alle procedurele documenten. Zodra de *Letter of Agreement* door de behandelend arts is ingediend via het webplatform, zullen de dozen Ipilimumab (Yervoy®) binnen 3 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek geleverd worden. In geval van tijdelijke onbeschikbaarheid van het platform zullen voor al het bovenstaande papieren formulieren worden gebruikt.
Verantwoordelijke van het programma	**Verantwoordelijke van het programma:** Kim Simons Bristol Myers Squibb (BMS) Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique +32 2 352 76 11 Kim.simons@bms.com **Veranwtoordelijke arts** Dr. Guy Vanavermaete Bristol Myers Squibb (BMS) Avenue de Finlande 4, +32 2 352 76 11 Guy.Vanavermaete@bms.com

Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Er zal geen voorraad van MNP-medicatie worden gehouden door de ziekenhuisapotheek. De verzending van medicatie is gebaseerd op een per patiënt en per cyclus basis telkens in een aparte zending. Elke zending bevat de medicatie voor 1 patiënt voor 1 cyclus. Elke herbevoorrading wordt aangevraagd door de behandelende arts. Dit proces zal zorgen voor minimalisering van overgebleven medicatie die door de apotheker moet worden afgevoerd. Alle ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk vernietigd worden in een daartoe geschikte faciliteit na het stoppen van de patiënt in het MNP. Medicatie die wordt verstrekt voor een individuele patiënt onder het MNP moet alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt. De verpakking van Yervoy moet hetzelfde zijn als die van Yervoy die in België is geautoriseerd. Eventuele ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk na het stoppen van de patiënt binnen het MNP worden teruggestuurd naar de apotheker voor veilige vernietiging in overeenstemming met de lokale vereisten.
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen	**A. Samenvatting van het veiligheidsprofiel** Wanneer ipilimumab in combinatie wordt toegediend, dient men voorafgaand aan de behandeling de SmPC (Samenvatting van Kenmerken van het Geneesmiddel) van het of de andere therapeutische middelen te raadplegen. Voor meer informatie over het veiligheidsprofiel van andere therapeutische middelen die in combinatie met ipilimumab worden gebruikt, dient men de respectieve SmPC's van deze middelen te raadplegen. In de gecombineerde gegevens van ipilimumab, toegediend in combinatie met nivolumab (met of zonder chemotherapie) bij alle soorten tumoren (n = 2294) met een minimale follow-up van 6 tot 47 maanden, waren de meest voorkomende bijwerkingen (≥ 10 %) vermoeidheid (49 %), diarree (37 %), huiduitslag (37 %), misselijkheid (30 %), jeuk (29 %), musculoskeletale pijn (27 %), koorts (24 %), verminderde eetlust (23 %), hoesten (22 %), braken (19 %), constipatie (19 %), gewrichtspijn (19 %), buikpijn (19 %), kortademigheid (18 %), hypothyreoïdie (16 %), hoofdpijn (15 %), bovenste luchtweginfecties (15 %), oedeem (13 %) en duizeligheid (10 %). De incidentie van bijwerkingen van graad 3 tot 5 was 67 % voor nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), met 0,7 % van de bijwerkingen die dodelijk waren en aan het onderzochte geneesmiddel konden worden toegeschreven. Bij patiënten behandeld met ipilimumab 3 mg/kg in combinatie met nivolumab 1 mg/kg werd vermoeidheid (62 %), huiduitslag (57 %), diarree (52 %), misselijkheid (42 %), jeuk (40 %), koorts (36 %) en hoofdpijn (26 %) gerapporteerd met een incidentie van ≥ 10 %, wat hoger was dan de percentages gerapporteerd in de gecombineerde gegevens van ipilimumab in combinatie met nivolumab (met of zonder chemotherapie). Bij patiënten behandeld met ipilimumab 1 mg/kg in combinatie met nivolumab 360 mg en chemotherapie, werden anemie (32 %) en neutropenie (15 %) gerapporteerd met een incidentie van ≥ 10 %, wat hoger was dan de percentages gerapporteerd in de gecombineerde gegevens van ipilimumab in combinatie met nivolumab (met of zonder chemotherapie). **B. Samenvattende tabel van bijwerkingen** Bijwerkingen gerapporteerd in de verzamelde dataset voor patiënten behandeld met ipilimumab in combinatie met nivolumab (met of zonder chemotherapie) (n = 2294) en uit post-marketing worden gepresenteerd in Tabel 6. Deze reacties worden gepresenteerd per systeem/orgaanklasse en per frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zeldzaam (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zeldzaam (< 1/10.000); onbekend (kan niet worden geschat op basis van beschikbare post-marketing gegevens). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	sepsis[b], urineweginfectie, luchtweginfectie
Soms	septische shock[b], pneumonie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak	tumorpijn
Soms	paraneoplastisch syndroom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	anemie, lymfopenie, trombocytopenie, neutropenie
Soms	hemolytische anemie[b], eosinofilie
Niet bekend	hemofagocytaire lymfohistiocytose[c]
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	overgevoeligheid
Zeer zelden	anafylactische reactie
Niet bekend	afstoting van een solide orgaantransplantaat[c]
Endocriene aandoeningen	
Vaak	hypopituïtarisme (inclusief hypofysitis)[c], hypothyreoïdie[c]
Soms	bijnierinsufficiëntie[c], secundaire bijnierschorsinsufficiëntie[d], hyperthyreoïdie[c], hypogonadisme
Zelden	auto-immuun thyreoïditis[d], thyreoïditis[d]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	verminderde eetlust
Vaak	dehydratie, hypokaliëmie, gewicht verlaagd, hyponatriëmie
Soms	alkalose, hypofosfatemie, tumorlysissyndroom, hypocalciëmie[d]
Zelden	type 1 diabetes mellitus (waaronder diabetische ketoacidose)[h]
Psychische stoornissen	
Vaak	verwarde toestand, depressie
Soms	psychische toestandsveranderingen, verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	perifere sensorische neuropathie, duizeligheid, hoofdpijn, lethargie, hersenzenuwneuropathie, hersenoedeem, perifere neuropathie
Soms	Guillain-Barré-syndroom[b,c], meningitis (aseptisch), centrale auto-immuunneuropathie (encefalitis)[d], syncope, ataxie, tremor, myoclonus, dysartrie
Zelden	myasthenia gravis[d]
Niet bekend	myelitis
Oogaandoeningen	
Vaak	wazigzien, oogpijn
Soms	uveïtis[c], glasvochtbloeding, iritis[c], oogoedeem[d], blefaritis[d], scherpzien gereduceerd, vreemd lichaamgevoel in ogen, conjunctivitis
Zelden	Vogt-Koyanagi-syndroom[c], sereuze netvliesloslating

Hartaandoeningen	
Vaak	aritmie, atriale fibrillatie
Bloedvataandoeningen	
Vaak	hypotensie, overmatig blozen, opvlieger
Soms	vasculitis, angiopathie[b], perifere ischemie, orthostatische hypotensie
Zelden	temporale arteritis[d]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	dyspneu, hoesten, allergische rhinitis
Soms	respiratoir falen, acuut ademhalingsnoodsyndroom[b], longinfiltraat, pulmonaal oedeem, pneumonitis
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	diarree[c], braken, nausea, constipatie, abdominale pijn
Vaak	gastro-intestinale bloeding, colitis[b,c], gastro oesofageale refluxziekte, slijmvliesontsteking[d], gastro-enteritis, stomatitis
Soms	gastro-intestinale perforatie[b,c], dikke darmperforatie[b,c], intestinale perforatie[b,c], peritonitis[b], diverticulitis, pancreatitis, enterocolitis, maagulcus, dikke darmulcus, oesofagitis, ileus[d], proctitis[d]
Zelden	pancreatische exocriene insufficiëntie; coeliakie
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	leverfunctie afwijkend
Soms	leverfalen[b,c], hepatitis, hepatomegalie, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	rash[c], pruritus[c]
Vaak	dermatitis, erytheem, vitiligo, urticaria, eczeem[d], alopecia, nachtzweet, droge huid
Soms	toxische epidermale necrolyse[b,c], leukocytoclastische vasculitis, huidexfoliatie, haarkleurveranderingen[d]
Zelden	erythema multiforme[d], psoriasis[d], geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)[d]
Niet bekend	pemphigoïd
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	skeletspierstelselpijn[f]
Vaak	artralgie, myalgie, spierspasmen, artritis
Soms	polymyalgia rheumatica, myositis[d], spierzwakte[d]
Zelden	polymyositis[d]
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	nierfalen[b]
Soms	glomerulonefritis[c], nefritis auto-immuun[d], niertubulus acidose, hematurie[d], niet-infectieuze cystitis[g], proteïnurie[d]
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	vermoeidheid, injectieplaatsreactie, pyrexie, oedeem, pijn
Vaak	koude rilllingen, asthenie, influenza-achtige ziekte[d]
Soms	falen van meerdere organen[b,c], systemische ontstekingsreactiesyndroom[d], infusie gerelateerde reactie

Onderzoeken	
Vaak	alanine-aminotransferase verhoogd[c], aspartaataminotransferase verhoogd[c], bloed alkalische fosfatase verhoogd[d], bloed bilirubine verhoogd, lipase verhoogd[c]
Soms	gammaglutamyltransferase verhoogd[d], bloedcreatinine verhoogd, bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd, bloed cortisol verlaagd, bloed corticotrofine verlaagd, bloed amylase verhoogd[c], antinucleaire antistof positief[d], bloed testosteron verlaagd
Zelden	bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verlaagd[d], thyroxine verlaagd[d], bloed prolactine abnormaal[d]

Frequenties van bijwerkingen zoals weergegeven in tabel 6 zijn mogelijk niet volledig toe te schrijven aan ipilimumab; de onderliggende ziekte zou ook kunnen hebben bijgedragen.

[a] Frequenties zijn gebaseerd op gepoolde gegevens van 9 klinische onderzoeken die ipilimumab 3 mg/kg dosis bij melanoom onderzoeken.

[b] Waaronder fatale afloop.

[c] Aanvullende informatie over deze mogelijke inflammatoire bijwerkingen wordt verstrekt in 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' en rubriek 4.4. De in deze rubrieken weergegeven gegevens zijn hoofdzakelijk een afspiegeling van de ervaringen uit een fase 3-onderzoek, namelijk MDX010-20.

[d] Data buiten de 9 voltooide klinische onderzoeken bij melanoom zijn opgenomen in de frequentiebepalingen.

[e] Bijwerking postmarketing gemeld (zie rubriek 4.4).

[f] Skeletspierstelselpijn is een samengevoegde term die rugpijn, botpijn, skeletspierstelsel borstpijn, skeletspierstelsel ongemak, myalgie, pijn in hals en/of nek, pijn in extremiteiten en spinale pijn omvat.

[g] Gemeld in klinische studies en in de post-marketing setting.

[h] Type 1 diabetes mellitus die in verband gebracht kan worden met diabetische ketoacidose

Net als bij klinische proeven moet men zich baseren op eerder waargenomen gebeurtenissen in plaats van op wat verwacht zou kunnen worden op basis van de farmacologische eigenschappen van een geneesmiddel. Op deze manier kan worden vastgesteld of een ernstige bijwerking moet worden geclassificeerd als een vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerking (SUSAR).