

Product Name	Imfinzi®
Active substance	durvalumab
Indication and conditions of use	<p>Monotherapy for the treatment of locally advanced (stage III), unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on \geq 1% of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy</p> <p>Patients will be treated with durvalumab 10 mg/kg via intravenous (IV) infusion every 2 weeks (Q2W) until disease progression or unacceptable toxicity, or a maximum of 12 months.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>Upon reception of the request of the prescribing physician and the consent of the patient, the responsible physician of AstraZeneca will evaluate the eligibility and respond (approval or rejection) within 5 working days. The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the prescribing physician is working within 2-3 working days after approval of an initial or renewal request.</p> <p>For inclusion in the programme, patients should fulfil the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The patient is not eligible for a clinical trial running with Durvalumab (Imfinzi®) and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. 2. 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. 3. Provision of informed consent prior to any program-specific procedures 4. Age \geq 18 years at time of programme entry. 5. Patients must have histologically- or cytologically-documented NSCLC who present with locally advanced, unresectable (Stage III) disease (according to Version 7 of the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology [IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology]) 6. Patients must have completed a platinum-based chemotherapy concurrently or sequentially with radiation therapy without evidence of disease progression. It is preferred that treatment start within approximately 3 months from end of radiation, in order for patients to recover from treatment related toxicities and/or for treating physician to have adequate time to perform the baseline disease assessment post-CRT <ol style="list-style-type: none"> a. Platinum-based chemotherapy regimens according to the local standard of care regimens. b. The final chemotherapy cycle must end prior to, or concurrently with, the final dose of radiation. Consolidation chemotherapy after radiation is not permitted but administration of chemotherapy prior to concurrent chemoradiation is acceptable. c. Where possible, chemotherapy regimens should be given according to National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines or

	<p>European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines.</p> <p>d. Patients must have received a total dose of radiation of 60 Gy \pm10% (target dose 54 Gy to 66 Gy) as part of the chemoradiation therapy. Sites are encouraged to adhere to mean organ radiation dosing as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Mean lung dose must be <20 Gy and/or V20 must be <35% o Mean esophagus dose must be <34 Gy o Heart V45 <35% or V30 <30%. <p>e. Sites should be aware of the recent RTOG 0617 Trial data demonstrating that doses higher than 60 Gy may be associated with greater toxicity and worse efficacy.</p> <p>f. at least 2 cycles of definitive platinum-based chemotherapy should be given</p> <p>7. Patients must have not progressed following platinum-based chemoradiation therapy.</p> <p>8. Tumours express PD-L1 on \geq1% of tumour cells. Highly recommended that PD-L1 analysis is conducted prior to chemoradiation therapy</p> <p>9. Evidence of post-menopausal status, or negative urinary or serum pregnancy test for female pre-menopausal patients. Women will be considered post-menopausal if they are amenorrheic for 12 months without an alternative medical cause. The following age- specific requirements apply:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Women <50 years old would be considered post-menopausal if they have been amenorrheic for 12 months or more following cessation of exogenous hormonal treatments and with luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in the post-menopausal range for the institution or underwent surgical sterilization (bilateral oophorectomy or hysterectomy). b. Women \geq50 years of age would be considered post-menopausal if they have been amenorrheic for 12 months or more following cessation of all exogenous hormonal treatments, radiation-induced oophorectomy with last menses >1 year ago, chemotherapy-induced menopause with >1 year interval since last menses, or surgical sterilisation (bilateral oophorectomy, bilateral salpingectomy or hysterectomy). <p>10. Adequate organ and marrow function as defined below:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Absolute neutrophil count (ANC) \geq 1.5 x 10⁹/L b. Platelet count \geq 100 x 10⁹/L c. Haemoglobin \geq 9.0 g/dL d. Measured creatinine clearance (CL) >40 mL/min or Calculated creatinine CL >40 mL/min by the Cockcroft-Gault formula (Cockcroft and Gault 1976) or by 24-hour urine collection for determination of creatinine clearance: <p style="text-align: right;">Males: Creatinine CL (mL/min) =</p>
--	--

	<p style="text-align: center;"><u>Weight (kg) x (140 – Age [years])</u> 72 x serum creatinine (mg/dL)</p> <p style="text-align: center;">Females: Creatinine CL (mL/min) = <u>Weight (kg) x (140–Age [years]) x0.85</u> 72 x serum creatinine (mg/dL)</p> <p>e. Serum bilirubin ≤ 1.5 x upper limit of normal (ULN). This will not apply to patients with confirmed Gilbert’s syndrome (persistent or recurrent hyperbilirubinaemia that is predominantly unconjugated in the absence of evidence of haemolysis or hepatic pathology) who will be allowed in consultation with their physician.</p> <p>f. AST (SGOT)/ ALT (SGPT) ≤ 2.5 x ULN</p> <p>11. Patient is willing and able to comply with the protocol for the duration of the programme including undergoing treatment and scheduled visits and examinations including follow up.</p> <p>Patients should not enter the programme if any of the following exclusion criteria are fulfilled.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Either: <ol style="list-style-type: none"> a. Previous drug assignment in the present programme. <li style="text-align: center;">Or b. Prior randomisation or treatment in a previous durvalumab clinical study regardless of treatment arm assignment. 2. Mixed small cell and non-small cell lung cancer histology. 3. Patients with locally advanced NSCLC who have progressed whilst platinum based, chemoradiation therapy. 4. Failed or no PD-L1 test, $< 1\%$ PD-L1 expression. 5. Concurrent enrolment in another clinical study, unless it is an observational (non- interventional) clinical study or the follow-up period of an interventional study. 6. Receipt of any immunotherapy, or investigational drug within 4 weeks prior to the first dose of programme drug; in the case of monoclonal antibodies 6 weeks prior to the first dose of programme drug. 7. Current or prior use of immunosuppressive medication within 14 days before the first dose of durvalumab, with the exceptions of intranasal and inhaled corticosteroids or systemic corticosteroids at physiological doses, which are not to exceed 10 mg/day of prednisone, or an equivalent corticosteroid. Systemic steroid administration required as prophylaxis against or to manage toxicities arising from chemotherapy and/or radiotherapy delivered as part of the chemoradiation therapy for locally advanced NSCLC is allowed.
--	--

8. Prior exposure to any anti-PD-1 or anti-PD-L1 inhibitors, including durvalumab.
9. Any unresolved toxicity CTCAE >grade 2 from the prior chemoradiation therapy.
10. Patients with irreversible toxicity that is not reasonably expected to be exacerbated by programme drug may be included (e.g., hearing loss) after consultation with the AstraZeneca local responsible physician.
11. Patients with \geq grade 2 pneumonitis from prior chemoradiation therapy.
12. Any prior \geq grade 3 immune-related adverse event (irAE) while receiving any previous immunotherapy agent, or any unresolved irAE >Grade 1. NOTE: Patients with endocrine AE of \leq grade 2 are permitted to enrol if they are stably maintained on appropriate replacement therapy and are asymptomatic.
13. Any concurrent chemotherapy, immunotherapy, biologic or hormonal therapy for cancer treatment. Concurrent use of hormonal therapy for non-cancer-related conditions (e.g., hormone replacement therapy) is acceptable.
14. Major surgical procedure (as defined by the treating physician) within 28 days prior to the first dose of durvalumab. Note: Local surgery of isolated lesions for palliative intent is acceptable.
15. Active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders (including inflammatory bowel disease [e.g., colitis or Crohn's disease], diverticulitis [with the exception of diverticulosis], systemic lupus erythematosus, Sarcoidosis syndrome, or Wegener syndrome [granulomatosis with polyangiitis, Graves' disease, rheumatoid arthritis, hypophysitis, uveitis, etc]). The following are exceptions to this criterion:
 - a. Patients with vitiligo or alopecia
 - b. Patients with hypothyroidism (e.g., following Hashimoto syndrome) stable on hormone replacement
 - c. Any chronic skin condition that does not require systemic therapy
 - d. Patients without active disease in the last 5 years may be included but only after consultation with the treating physician
 - e. Patients with celiac disease controlled by diet alone
16. History of active primary immunodeficiency.
17. History of allogeneic organ transplant.
18. History of hypersensitivity to durvalumab or any excipient.
19. Uncontrolled intercurrent illness including, but not limited to, ongoing or active infection, symptomatic congestive heart failure, uncontrolled hypertension, unstable angina pectoris, cardiac arrhythmia, interstitial lung disease, serious chronic gastrointestinal conditions associated with

diarrhea, or psychiatric illness/social situations that would limit compliance with programme requirements or compromise the ability of the patient to give written informed consent.

20. Active infection including tuberculosis (clinical evaluation that includes clinical history, physical examination and radiographic findings, and tuberculosis testing in line with local practice), hepatitis B (known positive HBV surface antigen (HBsAg) result), hepatitis C, or human immunodeficiency virus (positive HIV 1/2 antibodies). Patients with a past or resolved HBV infection (defined as the presence of hepatitis B core antibody [anti-HBc] and absence of HBsAg) are eligible. Patients positive for hepatitis C (HCV) antibody are eligible only if polymerase chain reaction is negative for HCV RNA. Receipt of live attenuated vaccination within 30 days prior to the first dose of programme drug. Note: Patients, if enrolled, should not receive live vaccine whilst receiving programme drug and up to 30 days after the last dose of programme drug.
21. Female patients who are pregnant, breast-feeding or male or female patients of reproductive potential who are not willing to employ an effective method of birth control from screening to 90 days after the last dose of programme drug.
22. Any condition that, in the opinion of the treating physician, would interfere with evaluation of the programme drug or interpretation of patient safety results.
23. History of leptomeningeal carcinomatosis.

Duration of the program	<p>This program starts as soon as it is approved by the national competent authorities (FAGG/FAMPS) and MNP batches are produced and available.</p> <p>Durvalumab will be provided free of charge on an individual patient basis following the criteria stated in this program from date of approval of the program until :</p> <ul style="list-style-type: none"> • the product will be commercially available and reimbursed in Belgium or • AstraZeneca decides to terminate enrolment of new patients in the programme • a maximum treatment duration of 12 months as described in the SmPC of Imfinzi® • in the clinical judgment of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment • the treating physician believes it is in the patient's best interest to stop the therapy. • the patient wants to discontinue the therapy • 01/01/2020.
Conditions of distribution	<p>Patients will receive durvalumab at no cost during patients' participation in the program.</p> <p>Durvalumab will only be made available by NV AstraZeneca SA upon receipt of confirmation of patient's eligibility in line with the inclusion/exclusion criteria and once the responsible physician gives a positive advice on the admissibility of the patient upon the individual request submitted by the treating physician. The initiation and conduct of the treatment with durvalumab for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician.</p> <p>The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the prescribing physician is working within 2-3 working days after approval of an initial or renewal request.</p> <p>Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working.</p>
Responsible of the program	<p>NV AstraZeneca SA Alfons Gossetlaan 40 bus 201, 1702 Groot-Bijgaarden, Belgium +32 (0)2 370 48 11 eappacific.azbelgium@astrazeneca.com</p> <p>For practical questions related to the Early Access Program (EAP): Clinigen Healthcare Ltd. (external service provider responsible for drug supply) MedicineAccess@clinigengroup.com</p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. In case the unused medication is destroyed under the physician's responsibility, a proof of the destruction will be requested by NV AstraZeneca SA. The</p>



	medication delivered for an individual patient request in the context of a Medical Need Program can only be used for that particular patient.
--	---

<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>The physician should report any adverse event to: Local Patient Safety Unit of NV AstraZeneca SA +32 (0)2 370 41 21 PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com</p> <p>Most of the possible side effects listed below are mild to moderate. However, some side effects can be very serious and life-threatening and may even result in death. Some patients may need to delay doses of durvalumab to allow the side effects to get better. The most important possible side effects, which are listed below, may occur because of the way durvalumab works on the immune system and they have been seen in patients treated with durvalumab in clinical studies. Side effects like these have also been seen in clinical studies with other drugs that are very similar to durvalumab.</p> <p><u>Very common side effects (≥10%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhea • Rash/dry itchy skin • Liver problems: Increases in the blood level of substances called enzymes found within your liver cells may occur. The enzyme changes are unlikely to make you feel unwell. However, if these blood enzyme levels become very high, your doctor may need to stop the program medication. A patient may develop inflammation of the liver called hepatitis, however this is uncommon. Signs and symptoms of this include yellowing of the skin or whites of the eyes, dark urine, severe nausea and vomiting, pain in the upper right side of your abdomen, skin itchiness, not feeling hungry and bleeding or bruising more easily than normal. • As well as the important possible risks described above patients with different types of cancer who have been treated with durvalumab in clinical trials have very commonly (ie more than 10% of patients) reported: feeling tired, nausea, vomiting, abdominal pain, accumulation of fluid causing swelling, upper respiratory tract infections, decreased appetite, shortness of breath, cough and, fever. • Inflammation in the lungs (pneumonitis): Symptoms may include but are not limited to a new or worsening cough, shortness of breath possibly with fever. <p><u>Common side effects (≥1% to <10%) (affects between 1 in 100 and 1 in 10 patients treated)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Low thyroid (Hypothyroidism): This is when the thyroid gland produces less thyroid hormone than it should which causes the metabolism to run too slow. Symptoms may include but are not
---	---

limited to fatigue, increased sensitivity to cold, constipation, dry skin, unexplained weight gain, puffy face, muscle weakness, slow heart rate, thinning hair, impaired memory. The condition can be treated with replacement thyroid hormone.

- High thyroid (Hyperthyroidism): This is when the thyroid gland produces too much thyroid hormone. Symptoms include anxiety or nervousness, weight loss, frequent and loose bowel movements, breathlessness, feeling hot and possibly having heart palpitations. Depending on the severity of the symptoms treatment may include just monitoring the symptoms, treating the symptoms themselves and/or giving medicine to block the thyroid hormone.
- Kidney problems: You may have an increase of creatinine levels in a blood test (creatinine is a protein marker that measures kidney function) but not have any symptoms or feel unwell. Uncommonly a patient may experience nephritis which is an inflammation of the kidneys that stops the kidneys from working properly.
- Nervous system problems: Symptoms can include unusual weakness of legs, arms, or face, Numbness or tingling in hands or feet. In rare situations there is the potential for the inflammation of the nervous system to be severe and cause damage to the nerve cells or breakdown in the communication between nerves and muscles: **Tell your doctor right away** if you have problems swallowing, if you start to feel weak very quickly and you are having trouble breathing.
- Infusion Related Reactions: Reactions may occur during or after the infusion of program medication. The reaction may cause fever or chills and a change in blood pressure or difficulty in breathing which might be serious. Tell your doctor right away if you experience any of these symptoms even if it has been several days after the infusion has been completed.
- Inflammation of the intestine (colitis). It may cause abdominal pain and diarrhea with or without blood. Fever may be present. It may require you to receive additional fluids. If left untreated, in rare occasions this may lead to a tear in the wall of the intestine which can be serious and life threatening. **Tell your doctor right away if you have any of these symptoms.**

Uncommon side effects (<1%) (affects between 1 in 1,000 and 1 in 100 patients treated)

- Inflammation of the pancreas (pancreatitis). Pancreatitis usually causes symptoms of persistent upper abdominal pain (sometimes made worse by eating and drinking), nausea, vomiting and general

weakness. Pancreatitis usually settles with simple measures but it can be a serious condition and can be fatal. **You should immediately tell your doctor if you develop any unusual symptoms.** You may get an increase of lipase and amylase levels in a blood test (related to the pancreas) but not have any symptoms or feel unwell. Lipase and amylase are enzymes or protein markers that measure the function of your pancreas. Uncommonly these increases may be associated with pancreatitis.

- Allergic reactions: These can cause swelling of the face, lips and throat, breathing difficulties along with hives or nettle like rash. **You should immediately tell your doctor if you develop any of these symptoms.**
- Problems with your adrenal glands (Adrenal Insufficiency): May cause stomach pains, vomiting, muscle weakness and fatigue, depression, low blood pressure, weight loss, kidney problems, and changes in mood and personality. These complications may be permanent and may require hormone replacement
- Inflammation of the muscles or associated tissues, such as blood vessels that supply the muscles (Myositis/polymyositis). Symptoms can include muscle weakness and aches, tired feeling when standing or walking, muscle pain and soreness that does not resolve after a few weeks.

Rare side effects (<0.1%) (affects between 1 in 10,000 and 1 in 1,000 patients treated)

- Type 1 Diabetes mellitus which may cause increased blood glucose levels (called 'hyperglycaemia'): Symptoms may include weight loss, increased urination, increased thirst, and increased hunger. Type 1 diabetes will require replacement of insulin through injection. Tell your study doctor right away if you have any of these symptoms.
- Problems with the pituitary gland (hypopituitarism): Hypopituitarism refers to decreased output of hormones from the pituitary gland in the brain and may be caused by inflammation of the pituitary gland (hypophysitis). Symptoms may include headaches, thirstiness, and trouble seeing or double vision, leakage of breast milk or irregular periods in women. These complications may be permanent and may require hormone replacement.
- Inflammation of the heart muscle (myocarditis). Symptoms can include chest pain, rapid or abnormal heart beat, shortness of breath and swelling of your legs. **Tell your study doctor right away if you experience any of these symptoms.**

As well as the important possible risks described above patients with different types of cancer who have been treated with durvalumab in clinical trials have rarely reported (i.e. less than 0.1% of patients) reported: inflammation of the membrane surrounding the heart, growths of tiny collections of inflammatory cells in different parts of the body, inflammation of the middle layer of the eye and other events involving the eye (e.g. Inflammation of the cornea and optic nerves), hardening and tightening of the skin and connective tissues and loss of skin color), and haematological events (eg, abnormal breakdown of the red blood cells and low levels of platelets), and rheumatological events (inflammatory disorder causing muscle pain and stiffness and autoimmune arthritis).

In addition to the possible risks identified in patients treated with durvalumab, other immune-mediated side effects are possible that have not been observed, and can result in inflammatory side effects in any organ or tissue.

Nom du produit	Imfinzi®
Substance active	durvalumab
Indication et conditions d'utilisation	<p>Monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé (stade III), non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 1\%$ des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine</p> <p>Les patients seront traités par le durvalumab à raison de 10 mg/kg administrés sous la forme d'une perfusion intraveineuse (IV) toutes les 2 semaines (Q2W) jusqu'à progression de la maladie (PM) ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois.</p>
Conditions, reports et autres règles relatives à la participation des patients	<p>À la réception de la demande du médecin prescripteur et avec le consentement du patient, le médecin responsable d'AstraZeneca évaluera l'admissibilité et donnera sa réponse (approbation ou désapprobation) dans les 5 jours ouvrables. Le médicament sera délivré à la pharmacie de l'hôpital où le médecin prescripteur travaille dans les 2-3 jours ouvrables suivant l'approbation d'une demande initiale ou d'un renouvellement de demande.</p> <p>Pour être inclus dans le programme, les patients doivent satisfaire aux critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le patient n'est pas admissible dans un essai clinique en cours avec le durvalumab (Imfinzi®) et/ou un essai clinique en cours dans l'indication envisagée dans ce programme. 2. Le patient ne peut pas être traité de façon satisfaisante, conformément aux directives cliniques, avec les traitements alternatifs disponibles sur le marché, à cause de problèmes d'efficacité et/ou sécurité. 3. Fournir un consentement éclairé avant toute procédure spécifique au programme. 4. Âge ≥ 18 ans au moment de l'inclusion dans le programme. 5. Les patients doivent présenter un CBNPC localement avancé et non résécable (Stade III) documenté par des examens histologiques ou cytologiques (conformément à la Version 7 du Manuel de stadification en oncologie thoracique de l'Association internationale pour l'étude du cancer bronchique [IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology]). 6. Les patients doivent avoir complété une chimiothérapie à base de platine en concomitance avec, ou consécutive à, une radiothérapie sans qu'il n'y ait eu de signe de progression de la maladie. Il est préférable d'instaurer le traitement approximativement 3 mois après la fin de la radiothérapie, afin que les patients aient le temps de se rétablir des toxicités associées au traitement et/ou que les médecins traitants aient suffisamment de temps pour évaluer la maladie initiale post-CRT. <ol style="list-style-type: none"> a. Schémas chimiothérapeutiques à base de platine selon les schémas de référence locaux. b. Le dernier cycle de chimiothérapie doit se terminer avant, ou en même temps que la dose finale d'irradiation. Une chimiothérapie de consolidation après la radiothérapie n'est pas autorisée, mais il est acceptable

	<p>d'administrer une chimiothérapie avant la radiochimiothérapie concomitante.</p> <p>c. Dans la mesure du possible, les schémas chimiothérapeutiques doivent être administrés selon les Directives du « National Comprehensive Cancer Network » (NCCN) ou celles de « l'European Society for Medical Oncology » (ESMO).</p> <p>d. Les patients doivent avoir reçu une dose totale d'irradiation de 60 Gy \pm 10 % (dose cible 54 Gy à 66 Gy) dans le cadre de la chimioradiothérapie. Les centres sont encouragés à adhérer à l'administration d'une dose moyenne d'irradiation aux organes, comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> o La dose moyenne pour le poumon doit être < 20 Gy et/ou V20 doit être < 35 % o La dose moyenne pour l'œsophage doit être < 34 Gy o Pour le cœur, V45 < 35 % ou V30 < 30 %. <p>e. Les centres doivent être au courant des données obtenues du récent essai RTOG 0617, qui a démontré que des doses de plus de 60 Gy pourraient être associées à une plus grande toxicité et à une moindre efficacité.</p> <p>f. Au moins 2 cycles de chimiothérapie à base de platine doivent être administrés.</p> <p>7. Les patients doivent ne pas avoir progressé après la chimioradiothérapie à base de platine.</p> <p>8. Les tumeurs expriment PD-L1 sur \geq1% des cellules tumorales. Il est fortement recommandé de faire l'analyse PD-L1 avant la chimioradiothérapie.</p> <p>9. Signes d'un statut post-ménopausique, ou résultat négatif à un test de grossesse urinaire ou sanguin dans le cas des patientes pré-ménopausiques. Les femmes seront considérées post-ménopausiques si elles n'ont plus leurs règles depuis 12 mois sans qu'il n'y ait aucune autre cause médicale. Les exigences spécifiques de l'âge suivantes s'appliquent :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Les femmes de < 50 ans sont considérées post-ménopausiques si elles n'ont plus leurs règles depuis 12 mois ou plus après l'arrêt de traitements hormonaux exogènes et si leurs taux d'hormone lutéinisante et d'hormone folliculo-stimulante se trouvent entre les limites post-ménopausiques adoptées par l'établissement, ou si elles ont été stérilisées chirurgicalement (ovariectomie ou hystérectomie bilatérale). b. Les femmes de \geq 50 ans sont considérées post-ménopausiques si elles n'ont plus leurs règles depuis 12 mois ou plus après l'arrêt de tous les traitements hormonaux exogènes, si elles ont subi une ovariectomie induite par l'irradiation et que leurs dernières règles remontent à > 1 an, une ménopause induite par la chimiothérapie et qu'un délai > 1 an s'est écoulé depuis leurs dernières règles, ou une stérilisation chirurgicale (ovariectomie, salpingectomie bilatérales ou hystérectomie). <p>10. Fonction organique ou médullaire adéquate, telle que définie ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Nombre absolu de neutrophiles (NAN) \geq 1,5 x 10⁹/l b. Nombre de plaquettes \geq 100 x 10⁹/l c. Taux d'hémoglobine \geq 9,0 g/dl d. Clairance de la créatinine (CL) mesurée > 40 ml/min ou CL de la créatinine calculée au moyen de la formule de Cockcroft-Gault (Cockcroft et Gault 1976)
--	--

> 40 ml/min, ou par prélèvement d'urine sur 24 heures pour déterminer la clairance de la créatinine :

$$\text{Hommes : CL de la créatinine (ml/min)} = \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{Âge [années]})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}}$$

$$\text{Femmes : CL de la créatinine (ml/min)} = \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{Âge [années]}) \times 0,85}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}}$$

e. Bilirubine sérique $\leq 1,5$ x la limite supérieure de la normale (LSN). Cela ne s'appliquera pas aux patients atteints d'un syndrome de Gilbert confirmé (hyperbilirubinémie persistante ou récurrente qui est principalement non conjuguée en l'absence de signes d'hémolyse ou de pathologie hépatique) qui seront autorisés après consultation de leur médecin.

f. ASAT (SGOT)/ ALAT (SGPT) $\leq 2,5$ x LSN

11. Le patient est disposé à, et en mesure de, se conformer au protocole durant tout le programme, notamment recevoir le traitement et assister aux visites et examens planifiés ainsi que le suivi.

Les patients ne doivent pas s'inscrire au programme si l'un des critères d'exclusion suivants est satisfait.

1. Soit :

a. Attribution antérieure du médicament dans le cadre du présent programme.

Soit

b. Randomisation antérieure ou traitement dans le cadre d'un essai clinique antérieur portant sur le durvalumab, quel que soit le bras de traitement auquel le patient a été affecté.

2. Cancer bronchique mixte à petites cellules et non à petites cellules à l'examen histologique.

3. Patients atteints d'un CBNPC localement avancé qui a progressé lorsque sous chimioradiothérapie à base de platine.

4. Echec du test de PD-L1 ou pas de test PD-L1, expression PD-L1 $< 1\%$.

5. Inclusion concomitante dans une autre étude clinique, à moins qu'il ne s'agisse d'une étude clinique observationnelle (non interventionnelle) ou de la période de suivi d'une étude interventionnelle.

6. Réception d'une immunothérapie quelconque, ou d'un médicament expérimental dans les 4 semaines précédant la première dose de médicament du programme ; dans le cas d'anticorps monoclonaux, dans les 6 semaines précédant la première dose du médicament du programme.

7. Utilisation en cours ou antérieure de médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la première dose de durvalumab, à l'exception de

corticostéroïdes intranasaux et inhalés ou de corticostéroïdes systémiques en doses physiologiques, qui ne doivent pas dépasser 10 mg/jour de prednisone, ou d'un corticostéroïde équivalent. Des stéroïdes systémiques requis à titre de prophylaxie contre, ou pour prendre en charge, les toxicités découlant de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie administrées dans le cadre de la chimioradiothérapie pour le CBNPC localement avancé sont autorisés.

8. Exposition antérieure à un inhibiteur anti-PD-1 ou anti-PD-L1 quelconque, y compris le durvalumab.
9. Toute toxicité de grade > 2 non résolue selon les critères CTCAE causée par la chimioradiothérapie antérieure.
10. Les patients présentant une toxicité irréversible pour laquelle on ne devrait raisonnablement pas s'attendre à ce qu'elle soit exacerbée par le médicament du programme pourraient être inclus (p. ex. surdité) après consultation avec le médecin responsable local d'AstraZeneca.
11. Patients présentant une pneumopathie inflammatoire d'un grade ≥ 2 découlant de la chimioradiothérapie antérieure.
12. Tout effet indésirable associé à l'immunité (Elai) de grade ≥ 3 pendant que le patient reçoit tout agent immunothérapeutique antérieur, ou tout Elai non résolu de grade > 1. REMARQUE : les patients présentant des EI endocriniens de grade ≤ 2 sont autorisés dans l'étude si leur état reste stable sous une thérapie de substitution appropriée et s'ils sont asymptomatiques.
13. Toute chimiothérapie ou immunothérapie concomitante, ou tout traitement biologique ou hormonal pour le traitement du cancer. L'utilisation concomitante d'une hormonothérapie pour des affections non associées au cancer (p. ex. hormonothérapie de substitution) est acceptable.
14. Intervention chirurgicale lourde (telle que définie par le médecin traitant) dans les 28 jours précédant la première dose de durvalumab. Remarque : une intervention chirurgicale locale pour lésions isolées à des fins palliatives est acceptable.
15. Troubles auto-immuns ou inflammatoires actifs ou documentés antérieurement (y compris maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [p. ex., colite ou maladie de Crohn], diverticulite [à l'exception de la diverticulose], lupus érythémateux disséminé, syndrome de la sarcoïdose, ou syndrome de Wegener [granulomatose avec polyangéite, maladie de Graves, polyarthrite rhumatoïde, hypophysite, uvéite, etc]). Les points suivants sont des exceptions à ce critère :
 - a. Patients avec vitiligo ou alopecie
 - b. Patients avec hypothyroïdie (p. ex. suite à un syndrome de Hashimoto) stable sous hormonothérapie de substitution
 - c. Toute affection cutanée chronique qui ne nécessite pas de traitement systémique
 - d. Les patients sans maladie active au cours des 5 dernières années peuvent être inclus, mais seulement après consultation avec le médecin traitant
 - e. Patients avec une maladie coeliaque uniquement contrôlée par un régime alimentaire.

16. Antécédents d'immunodéficience primaire active.
17. Antécédents de greffe d'organe allogénique.
18. Antécédents d'hypersensibilité au durvalumab ou à l'un des excipients.
19. Maladie intercurrente non contrôlée, notamment infection en cours ou active, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, hypertension non contrôlée, angine de poitrine instable, arythmie cardiaque, pneumopathie interstitielle, affections gastro-intestinales chroniques graves associées à de la diarrhée, ou maladie psychiatrique/situations sociales susceptibles de limiter l'adhésion aux exigences du programme ou de compromettre l'aptitude du patient à donner son consentement éclairé écrit.
20. Infection active, dont la tuberculose (évaluation clinique qui inclut les antécédents cliniques, un examen clinique et les résultats des radiographies, et test de dépistage de la tuberculose selon la pratique locale), l'hépatite B (résultat positif connu pour l'antigène de surface du VHB (HBsAg)), l'hépatite C, ou le virus du syndrome immunodéficitaire acquis (positif pour les anticorps VIH 1/2). Les patients ayant eu une infection à VHB antérieure ou résolue (définie comme la présence d'anticorps anti-hépatite B [anti-HBc] et l'absence de HBsAg) sont admissibles. Les patients positifs pour les anticorps anti-virus de l'hépatite C (VHC) sont admissibles seulement si l'amplification en chaîne par polymérase est négative pour l'ARN du VHC. Réception d'un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant la première dose du médicament du programme. Remarque : les patients, si inclus dans le programme, ne doivent pas recevoir un vaccin vivant pendant qu'ils reçoivent le médicament du programme et jusqu'à 30 jours après la dernière dose de médicament du programme.
21. Patientes qui sont enceintes ou qui allaitent, ou patients ou patientes en âge de procréer qui ne sont pas disposés à utiliser une méthode de contraception efficace entre la sélection et 90 jours après la dernière dose de médicament du programme.
22. Toute affection qui, d'après le médecin traitant, interférerait avec l'évaluation du médicament du programme ou l'interprétation des résultats liés à la sécurité du patient.
23. Antécédents de carcinomatose des leptoméniges.

Durée du programme	<p>Ce programme débutera dès qu'il aura été approuvé par les autorités nationales compétentes (FAGG/AFMPS) et que les lots destinés au programme médical d'urgence (MNP) seront produits et disponibles.</p> <p>Le durvalumab sera fourni à chaque patient à titre gratuit en suivant les critères indiqués dans ce programme de la date d'approbation du programme jusqu'à ce que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le produit soit commercialisé et remboursé en Belgique ou • AstraZeneca décide de mettre fin à l'inclusion de nouveaux patients dans le programme • pour une durée maximale de traitement de 12 mois comme décrit dans le SmPC d'Imfinzi® • d'après l'avis clinique du médecin traitant, la poursuite du traitement n'apporte plus aucun bénéfice au patient • le médecin traitant pense que c'est dans le meilleur intérêt du patient d'arrêter le traitement • le patient désire arrêter le traitement • le 1er janvier 2020.
Conditions de distribution	<p>Les patients recevront le durvalumab à titre gratuit pendant qu'ils participent au programme.</p> <p>Le durvalumab ne sera distribué par NV AstraZeneca SA qu'après réception de la confirmation de l'admissibilité d'un patient, conformément aux critères d'inclusion/exclusion et après que le médecin responsable ait donné son avis positif sur l'admissibilité du patient, en réponse à la demande individuelle soumise par le médecin traitant. L'instauration et la conduite du traitement par le durvalumab pour un patient particulier relèveront de la seule et exclusive responsabilité du médecin traitant.</p> <p>Le médicament sera fourni à la pharmacie de l'hôpital où exerce le médecin demandeur 2 à 3 jours ouvrables après approbation de la demande initiale ou après une demande de nouvel approvisionnement.</p> <p>Les patients auront accès au médicament uniquement par l'intermédiaire de l'hôpital où exerce le médecin prescripteur.</p>
Responsable du programme	<p>NV AstraZeneca SA Alfons Gossetlaan 40 bus 201, 1702 Groot-Bijgaarden, Belgique +32 (0)2 370 48 11 eappacific.azbelgium@astrazeneca.com</p> <p>Pour des questions pratiques ayant trait au Programme médical d'urgence : Clinigen Healthcare Ltd. (prestataire de services externes responsable de la livraison des médicaments) MedicineAccess@clinigengroup.com</p>
Modalités d'élimination	<p>Tout médicament inutilisé doit être détruit dans un local approprié aussitôt que possible après l'arrêt de la participation d'un patient au Programme médical d'urgence. Dans le cas où le médicament inutilisé serait détruit sous la responsabilité du médecin, NV AstraZeneca SA exigera une preuve de la destruction. Le médicament dispensé pour une</p>

	demande destinée à un patient individuel dans le cadre d'un programme médical d'urgence ne peut être utilisé que pour ce patient donné.
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Le médecin doit notifier tout effet indésirable à : Département Patient Safety de NV AstraZeneca SA +32 (0)2 370 41 21 PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com</p> <p>La plupart des éventuels effets indésirables indiqués ci-dessous sont de nature légère à modérée. Toutefois, certains effets indésirables peuvent être très graves et mettre la vie en danger, voire mener au décès. Certains patients devront parfois retarder les doses de durvalumab pour permettre aux effets indésirables de s'atténuer. Les effets indésirables possibles les plus importants, qui sont listés ci-dessous, pourraient se produire en raison du mode d'action du durvalumab sur le système immunitaire ; ceux-ci ont été observés chez des patients traités par le durvalumab dans le cadre d'études cliniques. Des effets indésirables comme ces derniers ont également été observés dans des études cliniques menées avec d'autres médicaments qui étaient similaires au durvalumab.</p> <p><u>Effets indésirables très fréquents ($\geq 10\%$) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée • Éruption cutanée/peau sèche et prurit • Problèmes hépatiques : des augmentations des taux sanguins de substances appelées enzymes trouvées dans vos cellules hépatiques peuvent survenir. Les changements enzymatiques sont peu susceptibles de vous faire vous sentir mal. Cependant, si ces taux d'enzymes s'élèvent trop, il est possible que votre médecin doive arrêter le médicament du programme. Un(e) patient(e) peut développer une inflammation du foie, connue sous le nom d'hépatite, mais cela est peu fréquent. Les signes et symptômes de celle-ci incluent un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, des urines foncées, de sévères nausées et vomissements, une douleur en haut et à droite de l'abdomen, des démangeaisons cutanées, un manque d'appétit et des saignements ou des bleus se manifestant plus facilement que d'habitude. • Tout comme les risques possibles importants décrits ci-dessus, les patients souffrant de différents types de cancer qui ont été traités par le durvalumab dans des études cliniques ont rapporté très fréquemment (c'est-à-dire plus de 10% des patients) : sensation de fatigue, nausées, vomissements, douleur abdominale, accumulation de fluides provoquant des gonflements, infections des voies respiratoires supérieures, manque d'appétit, essoufflement, toux et fièvre. • Inflammation des poumons (pneumopathie) : les symptômes peuvent inclure, entre autres, une nouvelle toux ou l'aggravation d'une toux déjà existante et de l'essoufflement, parfois accompagné de fièvre. <p><u>Effets indésirables fréquents ($\geq 1\%$ à $< 10\%$) (affectent entre 1 sur 100 et 1 sur 10</u></p>

patients traités)

- Thyroïde peu active (hypothyroïdie) : cela signifie que la glande thyroïde produit moins d'hormone thyroïdienne qu'elle le devrait, ce qui provoque un ralentissement du métabolisme. Les symptômes peuvent inclure, entre autres, les suivants : fatigue, sensibilité accrue au froid, constipation, sécheresse cutanée, gain de poids inexplicé, visage bouffi, faiblesse musculaire, fréquence cardiaque lente, raréfaction des cheveux, altération de la mémoire. L'affection peut être traitée avec une hormonothérapie thyroïdienne de substitution.
- Thyroïde trop active (hyperthyroïdie) : cela signifie que la glande thyroïde produit plus d'hormone thyroïdienne qu'elle le devrait. Les symptômes incluent de l'anxiété ou de la nervosité, une perte de poids, des selles fréquentes et molles, de l'essoufflement, des bouffées de chaleur et parfois des palpitations cardiaques. Selon la sévérité des symptômes, la prise en charge peut inclure tout simplement leur surveillance, ou bien leur traitement, et/ou l'administration d'un médicament pour bloquer l'hormone thyroïdienne.
- Problèmes rénaux : lors d'une analyse de sang, on peut remarquer une augmentation du taux de créatinine (la créatinine est un marqueur protéinique qui mesure la fonction rénale) sans que vous ayez toutefois des symptômes ou que vous vous sentiez mal. Dans des cas peu fréquents, un(e) patient(e) peut souffrir de néphrite, c'est-à-dire une inflammation des reins qui les empêche de fonctionner comme il faut.
- Problèmes affectant le système nerveux : les symptômes peuvent inclure une faiblesse inhabituelle des jambes, des bras ou du visage, un engourdissement ou des fourmillements dans les mains ou les pieds. Dans des cas rares, l'inflammation du système nerveux pourrait être sévère et provoquer des dégâts aux cellules nerveuses ou une interruption dans la communication entre les nerfs et les cellules : **informez votre médecin sans tarder** si vous avez du mal à avaler, si vous vous sentez soudainement faible et si vous avez du mal à respirer.
- Réactions associées à la perfusion : des réactions peuvent se produire durant ou après la perfusion du médicament du programme. La réaction risque de causer de la fièvre ou des frissons, une modification de la tension artérielle ou une difficulté à respirer qui pourrait être grave. Informez votre médecin sans tarder si vous ressentez l'un de ces symptômes, même si cela se produit plusieurs jours après la fin de la perfusion.
- Inflammation de l'intestin (colite) : elle peut causer une douleur abdominale et de la diarrhée sanguinolente ou non. Il peut y avoir de la fièvre. Celle-ci peut exiger de recevoir des liquides supplémentaires. Si elle n'est pas traitée, à de rares occasions, elle peut mener à une déchirure de la paroi intestinale qui peut être grave et menacer le pronostic vital. **Informez votre médecin sans tarder si vous présentez l'un de ces symptômes.**

Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) (affectent entre 1 sur 1000 et 1 sur 100 patients)

traités)

- Inflammation du pancréas (pancréatite). D'habitude, une pancréatite cause les symptômes suivants : douleur persistante en haut de l'abdomen (parfois aggravée en mangeant et en buvant), nausées, vomissements et faiblesse générale. Une pancréatite se résout normalement avec de simples mesures, mais elle peut être une affection grave et parfois mortelle. **Vous devez immédiatement informer votre médecin si vous développez des symptômes inhabituels.** Lors d'une analyse de sang, vous risquez d'obtenir des taux élevés de lipase et d'amylase (associés au pancréas), mais sans avoir de symptômes ou sans vous sentir mal. La lipase et l'amylase sont des enzymes ou des marqueurs protéiniques qui mesurent la fonction de votre pancréas. Dans des cas peu fréquents, ces augmentations peuvent être associées à une pancréatite.
- Réactions allergiques : celles-ci peuvent causer un gonflement du visage, des lèvres et de la gorge, des difficultés à respirer ainsi que de l'urticaire ou une éruption cutanée semblable à de l'urticaire. **Vous devez immédiatement informer votre médecin si vous développez l'un de ces symptômes.**
- Problèmes avec les glandes surrénales (insuffisance surrénale) : ceux-ci peuvent causer des douleurs gastriques, des vomissements, une faiblesse et une fatigue musculaires, de la dépression, de l'hypotension, une perte de poids, des problèmes rénaux, des sautes d'humeur et des changements de la personnalité. Ces complications pourraient être permanentes et exiger une hormonothérapie de substitution.
- Inflammation des muscles ou des tissus associés, comme les vaisseaux sanguins qui approvisionnent les muscles (Myosite/polymyosite). Les symptômes peuvent inclure faiblesse musculaire et douleurs, sensation de fatigue quand on se tient debout ou quand on marche, douleur musculaire et endolorissement qui ne se résolvent pas après quelques semaines.

Effets indésirables rares (< 0,1 %) (affectent entre 1 sur 10.000 et 1 sur 1.000 patients traités)

- Diabète sucré de type 1 : il peut causer une augmentation du taux de glucose dans le sang (appelée « hyperglycémie »). Les symptômes peuvent inclure ce qui suit : perte de poids, mictions accrues, soif accrue et faim accrue. Le diabète de type 1 nécessitera le remplacement de l'insuline par une injection. Informez votre médecin sans tarder si vous avez l'un de ces symptômes.
- Problèmes avec la glande pituitaire (hypopituitarisme). L'hypopituitarisme réfère à une diminution du flux d'hormones de la glande pituitaire dans le cerveau qui peut être causée par une inflammation de la glande pituitaire (hypophysite). Les symptômes peuvent inclure maux de tête, soif, troubles de la vue ou vision double, perte de lait maternel ou règles irrégulières chez les femmes. Ces complications pourraient être permanentes et nécessiter une substitution hormonale.

Inflammation du muscle cardiaque (myocardite). Les symptômes peuvent inclure douleur

à la poitrine, rythme cardiaque rapide ou anormal, essoufflement ou gonflement de vos jambes. **Vous devez immédiatement informer votre médecin si vous développez l'un de ces symptômes.**

Tout comme les risques possibles importants décrits ci-dessus, les patients souffrant de différents types de cancer qui ont été traités par le durvalumab dans des études cliniques ont rarement rapporté (c'est-à-dire moins de 0,1% des patients): inflammation de la membrane entourant le cœur, croissances de minuscules collections de cellules inflammatoires dans différentes parties du corps, inflammation de la couche moyenne de l'œil et d'autres événements impliquant l'œil (ex.: inflammation de la cornée et du nerf optique), durcissement et contraction de la peau et des tissus conjonctifs et décoloration de la peau, et événements hématologiques (ex.: détérioration anormale des globules rouges et faibles taux de plaquettes) et événements rhumatologiques (trouble inflammatoire causant des douleurs musculaires et une raideur et une arthrite auto-immune).

En plus des possibles risques identifiés chez les patients traités par le durvalumab, d'autres effets indésirables à médiation immunitaire qui n'ont pas été observés sont possibles et peuvent résulter en effets indésirables inflammatoires dans tout organe ou tissu.

Productnaam	Imfinzi®
Actieve stof	durvalumab
Indicatie en voorwaarden voor gebruik	<p>Monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderde (stadium III), irresectabele, niet-kleincellig longkanker (NSCLC) in volwassenen bij wie de tumoren PD-L1 tot expressie brengen op $\geq 1\%$ van de tumorcellen en bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende chemotherapie met radiotherapie</p> <p>De patiënten zullen elke 2 weken worden behandeld met durvalumab 10 mg/kg, via intraveneuze (IV) infusie (Q2W) tot ziekteprogressie (PD; progression of disease) of onaanvaardbare toxiciteit of een maximum van 12 maanden.</p>
Voorwaarden, vertragingen en andere regels voor de deelname van patiënten	<p>Bij ontvangst van de verzoek van de voorschrijvende arts en met instemming van de patiënt zal de verantwoordelijke arts van <i>AstraZeneca</i> evalueren of de patiënt deel kan nemen en zal deze zijn besluit (goedkeuring of afkeuring) binnen de 5 werkdagen laten weten. Het geneesmiddel zal worden geleverd aan de apotheek van het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkt, binnen 2-3 werkdagen na goedkeuring van een initieel verzoek of een verzoek tot verlenging.</p> <p>Voor opname in het programma moeten de patiënten voldoen aan de volgende criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De patiënt komt niet in aanmerking voor een actieve klinische studie met Durvalumab (Imfinzi®) en/of een actieve klinische studie in de beoogde indicatie van het programma 2. In overeenstemming met de klinische richtlijnen of omwille van efficiëntie of veiligheidsredenen kan de patiënt niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en commercieel beschikbare behandelingen. 3. Geïnformeerde toestemming moet gegeven worden voorafgaand aan enige programmaspecifieke procedure 4. Leeftijd bij het begin van deelname aan het programma ≥ 18 jaar. 5. De patiënten moeten histologisch of cytologisch gedocumenteerde NSCLC hebben met lokaal gevorderde, inoperabele ziekte (stadium III) (volgens versie 7 van de International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology [IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology]). 6. De patiënten moeten een op platina gebaseerde chemotherapie hebben voltooid met tegelijkertijd of opeenvolgend bestralingstherapie zonder tekenen van een progressie van de ziekte. Het geniet de voorkeur om de behandeling binnen ongeveer 3 maanden na het einde van de bestraling te starten, zodat de patiënten kunnen herstellen van de toxiciteit van de behandeling en/of zodat de artsen voldoende tijd hebben om na de CRT een basislijnbeoordeling te doen van de ziekte. <ol style="list-style-type: none"> a. Op platina gebaseerde chemotherapieschema's volgens de lokale norm van verzorgingsschema's. b. De laatste chemotherapiecyclus moet eerder dan of samen met de laatste dosis van bestraling eindigen. Consolidatiechemotherapie na

	<p>bestraling is niet toegestaan maar de toediening van chemotherapie voorafgaand aan een gelijktijdige chemoradiatie is acceptabel.</p> <p>c. Waar mogelijk moet het chemotherapieschema de richtlijnen volgen van NCCN (National Comprehensive Cancer Network) of van ESMO (European Society for Medical Oncology).</p> <p>d. De patiënten moeten in totaal een dosis van bestraling hebben ontvangen van 60 Gy \pm10 % (streefdosis 54 Gy tot 66 Gy) als onderdeel van de chemoradiatietherapie. De klinieken worden aangeraden om de volgende gemiddelde bestralingsdosering van de organen te volgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> o de gemiddelde longdosis moet <20 Gy en/of V20 moet <35% zijn o de gemiddelde slokdarmdosis moet <34 Gy zijn o de hart V45 <35% of V30 <30%. <p>e. De klinieken moeten op de hoogte zijn van de gegevens van de recente klinische RTOG 0617-proef die aangaf dat een dosering van meer dan 60 Gy in verband kan staan met een grotere toxiciteit en een slechtere werkzaamheid.</p> <p>f. de patiënten moeten ten minste 2 cycli platinum-gebaseerde chemotherapie hebben ontvangen.</p> <p>7. De patiënten mogen na de op platina gebaseerde chemoradiatietherapie geen progressie hebben getoond.</p> <p>8. Tumoren die PD-L1 tot expressie brengen op \geq1% van de tumorcellen. Ten sterkste aangeraden dat de PD-L1 analyse uitgevoerd wordt voor de chemoradiatie therapie.</p> <p>9. Bewijs van post-menopauzale status, of een negatieve zwangerschapstest op basis van urine of serum voor vrouwelijke pre-menopauzale patiënten. Vrouwen worden geacht post-menopauzaal te zijn als zij 12 maanden geen menstruatie hebben gehad, zonder een andere medische oorzaak. De volgende leeftijdspecifieke vereisten gelden:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Vrouwen met een leeftijd van <50 jaar worden geacht post-menopauzaal te zijn als zij 12 maanden of langer geen menstruatie hebben gehad na het staken van exogene hormonale behandelingen en als hun luteïniserende hormoon- en follikelstimulerende hormoonniveaus in het post-menopauzale bereik voor het instituut liggen of als ze chirurgische sterilisatie hebben ondergaan (bilaterale oöforectomie of hysterectomie). b. Vrouwen met een leeftijd van \geq50 jaar worden geacht post-menopauzaal te zijn als zij 12 maanden of langer geen menstruatie hebben gehad na het staken van alle exogene hormonale behandelingen, als ze een oöforectomie hebben ondergaan als gevolg van radiatie met de laatste menstruatie >1 jaar geleden, in geval van door chemotherapie veroorzaakte menopauze met de laatste menstruatie >1 jaar geleden, of na chirurgische sterilisatie (bilaterale oöforectomie, bilaterale salpingectomie of hysterectomie). <p>10. Voldoende orgaan- en beenmergfunctie volgens de onderstaande definitie:</p>
--	---

- a. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- b. Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$
- c. Hemoglobine $\geq 9,0 \text{ g/dL}$
- d. Gemeten creatinineklaring (CL) $>40 \text{ mL/min}$ of berekende creatinine CL $>40 \text{ mL/min}$ volgens de formule van Cockcroft-Gault ([Cockcroft en Gault 1976](#)) of door 24-urige urineverzameling voor de bepaling van creatinineklaring:

$$\text{Mannen: Creatinine CL (mL/min)} = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{leeftijd [jaren]})}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/dL)}}$$

$$\text{Vrouwen: Creatinine CL (mL/min)} = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{leeftijd [jaren]}) \times 0,85}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/dL)}}$$

- e. Serum bilirubine $\leq 1,5 \times$ de bovenste limiet van normaal (ULN). Dit geldt niet voor patiënten met bevestigd syndroom van Gilbert (aanhoudende of terugkerende hyperbilirubinemie die voornamelijk ongeconjugerd is in de afwezigheid van tekenen van hemolyse of leverpathologie), die worden toegelaten in overleg met hun arts.
- f. AST (SGOT)/ALT (SGPT) $\leq 2,5 \times$ ULN

11. De patiënt is bereid en in staat om het protocol te volgen tijdens de periode van het programma inclusief de behandeling en geplande bezoeken en onderzoeken met inbegrip van de follow-up.

De patiënten mogen niet aan het programma deelnemen als één of meer van de volgende uitsluitingscriteria gelden.

1. Ofwel:
 - a. Eerdere toekenning van medicatie in het huidige programma.
 - Of
 - b. Voorafgaande randomisatie of behandeling in een vorige klinische studie met durvalumab ongeacht de betreffende behandelingsarm.
2. Gemengde histologie van kleincellige en niet-kleincellige longkanker.
3. Patiënten met plaatselijk gevorderde NSCLC met progressie tijdens de op platina gebaseerde chemoradiatietherapie.
4. Gefaalde of geen PD-L1 test, $<1\%$ PD-L1 expressie
5. Gelijktijdige inclusie in een andere klinische studie, tenzij het een observationele (niet-interventionele) klinische studie is of de opvolgingsperiode van een interventionele studie.
6. Ontvangst van een immunotherapie of onderzocht geneesmiddel binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het geneesmiddel van het programma; in het geval van monoklonale antilichamen 6 weken

	<p>voorafgaand aan de eerste dosis van het geneesmiddel van het programma.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Huidig of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van durvalumab, met uitzondering van intranasale en inhaleerbare corticosteroiden of systemische corticosteroiden in fysiologische doses die niet sterker zijn dan 10 mg/dag van prednison, of een equivalente corticosteroïde. De toediening van systemische steroïden als preventie of behandeling van toxiciteiten als gevolg van chemotherapie en/of radiotherapie die als onderdeel van de chemoradiatietherapie wordt gegeven voor plaatselijk gevorderde NSCLC is toegestaan. 8. Eerdere blootstelling aan om het even welke anti-PD-1- of anti-PD-L1-remmers, inclusief durvalumab. 9. Enige resterende toxiciteit CTCAE > graad 2 van de voorgaande chemoradiatietherapie. 10. Patiënten met blijvende toxiciteit waarvan redelijkerwijs niet wordt verwacht dat deze door het programmageneesmiddel erger wordt, kunnen worden toegelaten (bijv. gehoorverlies) na overleg met de lokale verantwoordelijke arts van AstraZeneca. 11. Patiënten met \geq graad 2 pneumonitis door eerdere chemoradiatietherapie. 12. Om het even welke eerdere \geq graad 3 immuun-gerelateerde bijwerking (irAE) tijdens de ontvangst van enig voorafgaand immunotherapiemiddel of enige resterende irAE > Graad 1. OPMERKING: Patiënten met endocrien AE van \leq graad 2 worden tot het programma toegelaten als hun toestand stabiel blijft met een geschikte vervangende therapie en ze asymptomatisch zijn. 13. Om het even welke gelijktijdige chemotherapie, immunotherapie, biologische of hormonale therapie voor de behandeling van kanker. Gelijktijdig gebruik van hormonale therapie voor aandoeningen die niet in verband staan met kanker (bijv. hormoonvervangende therapie) is acceptabel. 14. Belangrijke chirurgische procedures (te bepalen door de behandelende arts) binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van durvalumab. Opmerking: Plaatselijke chirurgie van geïsoleerde laesies voor palliatieve intentie is acceptabel. 15. Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuun- of ontstekingsziekte (inclusief darmontsteking [bijv. colitis of ziekte van Crohn], diverticulitis [met uitzondering van diverticulose], systemische lupus erythematosus, sarcoïdose-syndroom of Wegenersyndroom [granulomatosis met polyangiitis, ziekte van Graves, reumatoïde artritis, hypofysitis, uveïtis, enz.]). De volgende zijn uitzonderingen op deze criteria: <ol style="list-style-type: none"> a. Patiënten met vitiligo of haaruitval b. Patiënten met hypothyreoïdie (bijv. na Hashimoto-syndroom) stabiel op hormoonvervanging c. Om het even welke chronische huidaandoening waarvoor geen systemische behandeling nodig is
--	--

- d. Patiënten zonder actieve ziekte in de laatste 5 jaar mogen worden toegelaten maar uitsluitend na overleg met de behandelende arts
 - e. Patiënten met coeliakie die uitsluitend met dieet wordt gecontroleerd
16. Geschiedenis van actieve primaire immuundeficiëntie.
 17. Geschiedenis van allogene orgaantransplantatie.
 18. Geschiedenis van overgevoeligheid voor durvalumab of een excipiënt.
 19. Ongecontroleerde gelijktijdige ziekte inclusief maar niet beperkt tot doorgaande of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, instabiele angina pectoris, aritmie van het hart, interstitiële longziekte, ernstige chronische maag- en darmaandoeningen die in verband staan met diarree, of psychiatrische ziekte/sociale situaties waardoor de naleving van de vereisten van het programma zou worden beperkt of die het vermogen van de patiënt om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven zou beperken.
 20. Actieve infectie inclusief tuberculose (klinische evaluatie inclusief klinische geschiedenis, lichamelijk onderzoek en radiografische resultaten, en tests op tuberculose in lijn met landelijke praktijken), hepatitis B (bekend positief resultaat met HBV-oppervlakantigeen (HBsAg)), hepatitis C, of HIV (positieve antilichamen HIV 1/2). Patiënten met een geschiedenis van opgeloste HBV-infectie (gedefinieerd als de aanwezigheid van antilichaam hepatitis B-kern [anti-HBc] en de afwezigheid van HBsAg) zijn toelaatbaar. Patiënten die positief zijn voor antilichaam hepatitis C (HCV) zijn alleen toelaatbaar als de polymerase-kettingreactie negatief is voor HCV RNA. Ontvangst van levende verzwakte vaccins binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het programmageneesmiddel. Opmerking: Deelnemende patiënten mogen geen levend vaccin ontvangen terwijl ze het programmageneesmiddel ontvangen en dit nog tot 30 dagen na de laatste dosis van het programmageneesmiddel.
 21. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn, borstvoeding geven of vruchtbare mannelijke of vrouwelijke patiënten die vanaf de screening tot 90 dagen na de laatste dosis van het programmageneesmiddel geen doeltreffende methode van geboortebeperving willen gebruiken.
 22. Aandoeningen die, naar de mening van de behandelende arts, storend zouden zijn voor de evaluatie van het programmageneesmiddel of de interpretatie van de resultaten over de veiligheid van de patiënt.
 23. Geschiedenis van leptomeningeale carcinomatose.

<p>Duur van het programma</p>	<p>Dit programma start zodra het is goedgekeurd door de bevoegde nationale autoriteiten (FAGG/FAMPS) en er MNP-batches zijn geproduceerd en leverbaar zijn.</p> <p>Durvalumab wordt per patiënt op individuele basis gratis verschaft volgens de criteria in dit programma, vanaf de datum van de goedkeuring van het programma tot:</p> <ul style="list-style-type: none"> • het product in België commercieel verkrijgbaar is en vergoed wordt of • AstraZeneca besluit om de inclusie van nieuwe patiënten in het programma te beëindigen • Een maximum behandelingsduur van 12 maanden werd bereikt, zoals beschreven in de SmPC of Imfinzi® • de patiënt naar de klinische mening van de behandelende arts geen voordeel meer heeft bij een voortzetting van de behandeling • de behandelende arts van mening is dat het voor de patiënt het beste is om met de therapie te stoppen • de patiënt wil stoppen met de therapie • 1 januari 2020.
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>De patiënten zullen durvalumab tijdens hun deelname aan het programma kosteloos ontvangen.</p> <p>Durvalumab zal door NV AstraZeneca SA uitsluitend beschikbaar worden gesteld na ontvangst van de bevestiging dat de patiënt in de studie kan worden opgenomen in overeenstemming met de opname-/uitsluitingscriteria en nadat de verantwoordelijke arts een positief advies heeft gegeven over de toelaatbaarheid van de patiënt in antwoord op het individueel verzoek ingediend door de behandelende arts. Het opstarten en de uitvoering van de behandeling met durvalumab voor een bepaalde patiënt vallen volledig onder de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.</p> <p>Geneesmiddel wordt afgegeven aan de apotheek van het ziekenhuis van de verzoekende arts 2 à 3 werkdagen na goedkeuring van het aanvankelijke verzoek of het verzoek om herbevoorrading.</p> <p>Patiënten hebben alleen toegang tot het geneesmiddel in het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is.</p>
<p>Verantwoordelijke voor het programma</p>	<p>NV AstraZeneca SA Alfons Gossetlaan 40 bus 201, 1702 Groot-Bijgaarden, België +32 (0)2 370 48 11 eappacific.azbelgium@astrazeneca.com</p> <p><i>Voor praktische vragen over het programma voor vroegtijdige toegang (Early Access Program; EAP):</i> Clinigen Healthcare Ltd. (externe dienstverlener verantwoordelijk voor de levering van het geneesmiddel)</p>

	MedicineAccess@clinigengroup.com
Modaliteiten voor de afvalverwerking	<p>Alle ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk na verwijdering van de patiënt uit het medical need programma worden vernietigd in een geschikte voorziening. In het geval dat de ongebruikte medicatie onder de verantwoordelijkheid van de arts wordt vernietigd, zal NV AstraZeneca SA een bewijs van vernietiging vragen. De medicatie die in de context van een medical need programma wordt geleverd voor de aanvraag voor een individuele patiënt mag uitsluitend voor die bepaalde patiënt worden gebruikt.</p>
De informatie voor registratie van verdachte onverwachte ernstige bijwerkingen	<p>De arts moet alle bijwerkingen melden aan: Local Patient Safety Unit of NV AstraZeneca SA +32 (0)2 370 41 21 PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com</p> <p>De meeste van de mogelijke bijwerkingen die hieronder staan vermeld zijn licht tot matig. Sommige bijwerkingen kunnen echter zeer ernstig en levensbedreigend zijn en kunnen zelfs tot de dood leiden. Bij sommige patiënten moet de dosering van durvalumab worden vertraagd om de bijwerkingen te laten verminderen. De belangrijkste mogelijke bijwerkingen, die hieronder staan vermeld, hebben te maken met de manier waarop durvalumab op het immuunsysteem werkt, en zijn waargenomen bij patiënten die in klinische studies met durvalumab zijn behandeld. Dit soort bijwerkingen is tevens waargenomen in klinische studies met andere geneesmiddelen die veel op durvalumab lijken.</p> <p><u>Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (≥10%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarree • Huiduitslag/droge, jeukende huid • Leverproblemen: Toename in de bloedspiegel van stoffen bekend als enzymen gevonden in uw levercellen kan zich voordoen. U zult die wijzigingen in het gehalte van enzymen waarschijnlijk niet merken. Als het gehalte van deze enzymen in uw bloed echter zeer hoog wordt, zal uw arts misschien moeten stoppen met de programmamedicatie. Patiënten kunnen een ontsteking van de lever krijgen, die hepatitis wordt genoemd, maar dat komt zeer weinig voor. De tekenen en symptomen daarvan zijn o.a. geel worden van de huid of het oogwit, donkere urine, ernstige misselijkheid en braken, pijn rechtsboven in de onderbuik, jeukende huid, geen honger hebben en gemakkelijker bloedingen en blauwe plekken krijgen dan normaal.

- Naast de belangrijke mogelijke risico's hierboven beschreven, hebben patiënten met verschillende soorten kanker die in klinische studies met durvalumab werden behandeld zeer vaak het volgende gerapporteerd (d.w.z. meer dan 10% van de patiënten): vermoeidheid, misselijkheid, braken, buikpijn, vochttopstapeling met zwelling, infecties van de bovenste luchtwegen, verminderde eetlust, kortademigheid, hoest en koorts.
- Longontsteking (pneumonitis): De symptomen kunnen o.a. een nieuwe of erger wordende hoest en kortademigheid zijn, en gaan soms samen met koorts.

Vaak voorkomende bijwerkingen (≥1% tot <10%) (betreft tussen 1 op 100 en 1 op 10 behandelde patiënten)

- Weinig schildklierhormonen (hypothyreoïdie): Dit betekent dat de schildklier minder hormonen produceert dan nodig is waardoor de stofwisseling vertraagt. De symptomen kunnen o.a. moeheid, grotere gevoeligheid voor koude, constipatie, droge huid, onverwachte toename in het gewicht, opgezwollen gezicht, zwakke spieren, lage hartfrequentie, dunner wordend haar, achteruitgang van het geheugen zijn. De kwaal kan worden behandeld met extra schildklierhormonen.
- Veel schildklierhormonen (hyperthyreoïdie): Dit betekent dat de schildklier te veel hormonen produceert. De symptomen kunnen o.a. angst of nervositeit, gewichtsverlies, frequente en losse stoelgang, kortademigheid, een verhit gevoel en mogelijke hartkloppingen zijn. Afhankelijk van de ernst van de symptomen kan de behandeling bestaan uit bewaking van de symptomen, de symptomen zelf behandelen en/of medicatie geven om de schildklierhormonen te blokkeren.
- Nierproblemen: Bij een bloedtest kan een toename van creatinineniveaus worden waargenomen (creatinine is een proteïnemarker die de nierfunctie meet) maar zonder dat u symptomen heeft of u zich niet goed voelt. Minder vaak kan een patiënt nefritis ervaren, wat een ontsteking van de nieren is waardoor deze niet goed meer werken.
- Problemen met het zenuwstelsel: De symptomen kunnen o.a. een ongewoon zwak gevoel in de benen, armen of het gezicht, gevoelloosheid of een prikkelend gevoel in de handen of voeten zijn. In zeldzame gevallen kan de ontsteking van het zenuwstelsel ernstig zijn en schade aanrichten aan de zenuwcellen of leiden tot een storing in de communicatie tussen zenuwen en spieren. **Zeg het uw arts onmiddellijk** als u problemen heeft met slikken, als u zich zeer snel zwak voelt of als u problemen heeft met ademen.

- Reacties in verband met het infuus: er kunnen tijdens of na het infuus van de programmamedicatie reacties optreden. De reactie kan koorts of rillingen veroorzaken en een verandering in de bloeddruk of moeilijk ademen, wat ernstig kan zijn. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen heeft, ook als ze enkele dagen na het infuus optreden.
- Darmontsteking (colitis). Dit kan buikpijn en diarree veroorzaken, al dan niet met bloed. Dit kan samengaan met koorts. U zult misschien extra vloeistoffen nodig hebben. Indien onbehandeld, kan het in zeldzame gevallen leiden tot een scheur in de wand van de darm, wat ernstig en levensbedreigend kan zijn. **Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen heeft.**

Zelden voorkomende bijwerkingen (<1%) (betreft tussen 1 op 1.000 en 1 op 100 behandelde patiënten)

- Ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis). Pancreatitis veroorzaakt gewoonlijk symptomen van aanhoudende pijn in de bovenbuik (die soms erger wordt met eten en drinken), misselijkheid, braken en algemene zwakheid. Pancreatitis vermindert gewoonlijk met eenvoudige maatregelen maar kan een ernstige kwaal zijn en zelfs dodelijk. **U moet het onmiddellijk aan uw arts vertellen als u ongewone symptomen heeft.** De lipase- en amylaseniveaus in een bloedtest kunnen verhogen (in verband met de alvleesklier) maar zonder dat u symptomen heeft of dat u zich niet goed voelt. Lipase en amylase zijn enzymen of proteïnemerkers die de functie van uw alvleesklier weerspiegelen. In zeldzame gevallen kan deze verhoging in verband worden gebracht met pancreatitis.
- Allergische reacties: Deze kunnen bestaan uit het opzwellen van het gezicht, de lippen en de keel, ademhalingsmoeilijkheden in combinatie met netelroos of een netelachtige uitslag. **U moet het onmiddellijk aan uw arts vertellen als u een van deze symptomen heeft.**
- Problemen met uw bijnieren (bijnierinsufficiëntie): kan leiden tot buikpijn, braken, zwakke spieren en vermoeidheid, depressie, lage bloeddruk, gewichtsverlies, nierproblemen en veranderingen in stemming en persoonlijkheid. Deze complicaties kunnen permanent zijn en kunnen hormoonvervanging vereisen.
- Ontsteking van de spieren of bijbehorende weefsels, zoals bloedvaten die de spieren van bloed voorzien (myositis/polymyositis). De symptomen zijn o.a. spierzwakte en spierpijn, zich moe voelen terwijl u recht staat of stapt, spierpijn en stijfheid van de spieren die niet verdwijnt na enkele weken.

Zelden voorkomende bijwerkingen (<0,1%) (betreft tussen 1 op 10.000 en 1 op 1.000 behandelde patiënten)

- Type 1 diabetes mellitus wat verhoogde bloedsuikergehaltes kan veroorzaken ('hyperglykemie' genoemd): De symptomen zijn o.a. gewichtsverlies, meer urineren, meer dorst en meer honger. Bij type 1 diabetes moet insuline worden vervangen door middel van injecties. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen heeft.
- Problemen met de hypofyse (hypopituitarisme): een verminderde afgifte van hormonen van de hypofyse, een klier die zich bevindt in de hersenen. Dit kan veroorzaakt worden door een ontsteking van de hypofyse (hypofysitis). Symptomen kunnen zijn: hoofdpijn, dorst, zichtproblemen of dubbelzien, en bij vrouwen een onregelmatige cyclus of lekkage van moedermelk. Deze complicaties kunnen permanent zijn en kunnen hormoonvervanging vereisen. Ontsteking van de hartspier (myocarditis). Symptomen zijn o.a. pijn in de borst, snelle en abnormale hartslag, ademnood en zwelling van uw benen. **U moet het onmiddellijk aan uw arts vertellen als u een van deze symptomen heeft.**

Naast de belangrijke mogelijke risico's hierboven beschreven hebben patiënten met verschillende soorten kanker die in klinische studies met durvalumab werden behandeld zelden het volgende gerapporteerd (d.w.z. minder dan 0,1% van de patiënten): ontsteking van het hartmembraan (pericarditis), groei van kleine groepjes ontstekingscellen in verschillende delen van het lichaam, ontsteking van de middelste laag van het oog (uveïtis), andere problemen met het oog (zoals bijvoorbeeld een ontsteking van het hoornvlies en de optische zenuwen), verhard en strakker worden van de huid en bindweefsels, verlies van kleur van de huid, hematologische aandoeningen (zoals bijvoorbeeld een abnormale afbraak van rode bloedcellen of een lage concentratie van bloedplaatjes) en reumatologische aandoeningen (ontstekingsziekte die leidt tot spierpijn en stijfheid of auto-immune artritis).

Naast de mogelijke risico's geïdentificeerd bij patiënten die werden behandeld met durvalumab, zijn andere immuun-gemedieerde bijwerkingen mogelijk die niet werden waargenomen en kunnen leiden tot inflammatoire bijwerkingen in om het even welk orgaan of weefsel.