

Product Name	Yervoy combined with Opdivo
Active substance	Ipilimumab combined with Nivolumab
Indication and conditions of use	<p>Treatment of Treatment-Naïve Intermediate and Poor Risk Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma with the Combination of Nivolumab (OPDIVO) and Ipilimumab (YERVOY).</p> <p>Eligible subjects will receive nivolumab, administered IV over 60 minutes at 3 mg/kg, combined with ipilimumab administered IV over 30 minutes at 1 mg/kg every 3 weeks for 4 doses, followed by nivolumab administered IV over 30 minutes at 240 mg every 2 weeks <b>or</b> 60 minutes at 480 mg every 4 weeks.</p> <p>The program will be provided until ipilimumab will be reimbursed in Belgium in the envisaged indication, or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever comes first. Bristol-Myers Squibb can decide at any moment to terminate enrolment of new patients to the program.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p><b>1.1.1 Inclusion Criteria</b></p> <p>The patient is not eligible for a clinical trial running with the combination of nivolumab and ipilimumab and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.</p> <p>Patients cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatment options, in accordance with clinical guidelines.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Signed Written Informed Consent</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Before any program procedures are performed, the details of the program will be described to the patient, and the patient will be given a written informed consent document to read. If the patient agrees to participate in the program, consent will be indicated by signing and dating of the informed consent document in the presence of program personnel.</li> </ul> </li> <li>• <b>Target Population</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Histologically-confirmed unresectable or metastatic renal cell carcinoma</li> <li>○ No prior systemic therapy for RCC with the following exception of one prior adjuvant or neoadjuvant therapy for completely resectable RCC if recurrence occurred at least 6 months after the last dose of adjuvant or neoadjuvant therapy.</li> <li>○ Karnofsky Performance Score of at least 70%</li> <li>○ Patients with intermediate and poor risk categories will be eligible for the program. To be eligible, at least one of the following prognostic factors as per the International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) criteria must be present: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ KPS equal to 70%</li> <li>▪ Less than 1 year from diagnosis to start of treatment</li> <li>▪ Hemoglobin less than the lower limit of normal (LLN)</li> <li>▪ Corrected calcium concentration greater than 10 mg/dL</li> <li>▪ Absolute neutrophil count greater than the ULN</li> <li>▪ Platelet count greater than the ULN</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

- **Age and Reproductive Status**

- Men and women, aged  $\geq 18$  years
- Nivolumab and ipilimumab are not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential (WOCBP) not using effective contraception unless the clinical benefit outweighs the potential risk. Effective contraception should be used for at least 5 months following the last dose of nivolumab. Men receiving Nivolumab and who are sexually active with WOCBP will adhere to contraception for a period of 7 months after the last dose of Nivolumab.

**Exclusion Criteria**

- Any current symptomatic CNS metastases
- Prior systemic treatment with VEGF or VEGF receptor targeted therapy (including, but not limited to, sunitinib, pazopanib, axitinib, tivozanib, and bevacizumab).
- Prior treatment with an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, or anti-CTLA-4 antibody, or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or checkpoint pathways.
- Any active or recent history of a known or suspected autoimmune disease or recent history of a syndrome that required systemic corticosteroids ( $> 10$  mg daily prednisone equivalent) or immunosuppressive medications except for syndromes which would not be expected to recur in the absence of an external trigger. Subjects with vitiligo or type I diabetes mellitus or residual hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis only requiring hormone replacement are permitted.
- Any condition requiring systemic treatment with corticosteroids ( $> 10$  mg daily prednisone equivalents) or other immunosuppressive medications within 14 days prior to first dose of treatment. Inhaled steroids and adrenal replacement steroid doses  $> 10$  mg daily prednisone equivalents are permitted in the absence of active autoimmune disease.
- Uncontrolled adrenal insufficiency.
- Prior malignancy active within the previous 3 years except for locally curable cancers that have been apparently cured, such as basal or squamous cell skin cancer, superficial bladder cancer, or carcinoma in situ of the prostate, cervix, or breast.
- Known history of testing positive for human immunodeficiency virus (HIV) or known acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).
- Any positive test for hepatitis B or hepatitis C virus indicating acute or chronic infection.
- Known medical condition (eg, a condition associated with

	<p>diarrhea or acute diverticulitis) that, in the physician's opinion, would increase the risk associated with program participation or nivolumab plus ipilimumab administration.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Major surgery (eg, nephrectomy) less than 28 days prior to the first dose of the combination of nivolumab and ipilimumab.</li> <li>○ Anti-cancer therapy less than 28 days prior to the first dose or palliative, focal radiation therapy less than 14 days prior to the first dose of the combination of nivolumab and ipilimumab.</li> <li>○ Presence of any toxicities attributed to prior anti-cancer therapy, other than alopecia, that have not resolved to Grade 1 (NCI CTCAE v4) or baseline before administration of the combination of nivolumab and ipilimumab.</li> <li>○ Left ventricular ejection fraction (LVEF) less than the LLN as assessed by echocardiography or multigated acquisition (MUGA) scan.</li> <li>○ Any of the following laboratory test findings: <ul style="list-style-type: none"> <li>i) WBC &lt; 2,000/mm<sup>3</sup></li> <li>ii) Neutrophils &lt; 1,500/mm<sup>3</sup></li> <li>iii) Platelets &lt; 100,000/mm<sup>3</sup></li> <li>iv) AST or ALT &gt; 3 x ULN (&gt; 5 x ULN if liver metastases are present)</li> <li>v) Total Bilirubin &gt; 1.5 x ULN (except subjects with Gilbert Syndrome, who can have total bilirubin &lt; 3.0 mg/dL)</li> <li>vi) Serum creatinine &gt; 1.5 x upper limit of normal (ULN) or creatinine clearance &lt; 40 mL/min (measured or calculated by Cockcroft-Gault formula): <p>Female CrCl =</p> <math display="block">\frac{(140 - \text{age in years}) \times \text{weight in kg} \times 0.85}{72 \times \text{serum creatinine in mg/dL}}</math> <p>Male CrCl =</p> <math display="block">\frac{(140 - \text{age in years}) \times \text{weight in kg} \times 1.00}{72 \times \text{serum creatinine in mg/dL}}</math> </li> </ul> </li> <li>○ History of severe hypersensitivity reaction to any monoclonal antibody.</li> </ul> <p>Eligibility criteria for this program have been carefully considered to ensure the safety of the program subjects. It is imperative that subjects fully meet all eligibility criteria.</p>
--	--

Duration of the program	<p>Ipilimumab will be provided free of charge by Bristol-Myers Squibb on an individual patient basis, following the unsolicited request from the treating physician for a patient meeting the eligibility criteria specified in the document as soon as nivolumab is reimbursed in Belgium for the treatment of first-line advanced renal cell carcinoma in combination with ipilimumab. This until ipilimumab is reimbursed in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever comes first. As from reimbursement of ipilimumab for the above mentioned indication of advanced renal cell carcinoma in combination with nivolumab, no new patients will be allowed to enter the program. All patients that started treatment in the frame of the medical need program will receive the 4 ipilimumab infusions free of charge, even if reimbursement of ipilimumab is granted after the first infusion for a patient.</p> <p>In case the reimbursement of ipilimumab would not been obtained for the indication of advanced renal cell carcinoma, no new patients will be allowed to enter the program. Bristol-Myers Squibb can decide at any moment to terminate enrolment of new patients to the program.</p> <p>Bristol-Myers Squibb commits itself to inform the FAMPH if the variation to include this indication authorization would be rejected by the regulatory authorities.</p>
Conditions of distribution	<p>If the patient is eligible and the inclusion is approved by BMS (the treating physician will receive an automatic notification of the decision within 5 working days), then the patient can receive the ipilimumab infusions from the treating physician. Patients will have access to ipilimumab via the hospital of the treating physician. The medicine will be delivered to the hospital pharmacy within 3 working days after approval of the inclusion of the patient.</p>
Responsible of the program	<p>Mr. Tom Van Lee  SA Bristol-Myers Squibb Belgium NV  Parc de l'Alliance  Avenue de Finlande, 4  B-1420 Braine l'Alleud  Phone : +32 23527592  Email: Tom.VanLee@bms.com</p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused medication needs to be returned to Bristol-Myers Squibb or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the completion of the Medical Need program.</p> <p>APPENDIX 1            On-site destruction is allowed provided the following minimal standards are met:</p> <p>APPENDIX 2            On-site disposal practices must not expose humans to risks from the drug.</p> <p>APPENDIX 3            On-site disposal practices and procedures are in agreement with applicable laws and regulations, including any special requirements for controlled or hazardous substances.</p> <p>APPENDIX 4            Written procedures for on-site disposal are available and followed. The procedures must be filed with the site's SOPs and a copy provided to BMS upon request.</p> <p>APPENDIX 5            Records are maintained that allow for traceability of each container, including the date disposed of, quantity disposed, and identification of the person disposing the containers. The method of disposal, ie, incinerator, licensed sanitary landfill, or licensed waste disposal vendor must be documented.</p> <p>It is the physician's responsibility to arrange for disposal of all empty containers, provided that procedures for proper disposal have been established according to applicable federal, state, local, and institutional guidelines and procedures, and provided that appropriate records of disposal are kept.</p>
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>The most common side effects of ipilimumab in combination with nivolumab are:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Underactive thyroid gland (which can cause tiredness or weight gain), overactive thyroid gland (which can cause rapid heart rate, sweating and weight loss),</li> <li>2. Loss of appetite</li> <li>3. Diarrhoea (watery, loose or soft stools), vomiting, feeling sick (nausea)</li> </ol>

- |  |  |
|--|--|
|  | <ol style="list-style-type: none"><li>4. Skin rash sometimes with blisters, itching</li><li>5. Pain in the muscles and bones (musculoskeletal pain), pain in the joints (arthralgia)</li><li>6. Feeling tired or weak, fever</li></ol> |
|--|--|

The treating physician should report any adverse event via the below contacts.

Email: [safety\\_belgium@bms.com](mailto:safety_belgium@bms.com)

Fax number: 02 352 75 66

Postal address: Avenue de Finlande, 4 ; 1420 Braine-l'Alleud

Nom du médicament	Yervoy combiné avec Opdivo
Nom de la substance active	Ipilimumab combiné avec Nivolumab
Indication et conditions d'utilisation	<p>Traitement des patients naïfs de traitement atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable, avec l'association nivolumab (OPDIVO) et à ipilimumab (YERVOY).</p> <p>Les sujets éligibles recevront 3 mg/kg de nivolumab par voie intraveineuse en 60 minutes, en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab en 30 minutes toutes les 3 semaines pour 4 doses, suivi de 240 mg de nivolumab administré en IV pendant 30 minutes toutes les 2 semaines <b>ou</b> 480 mg en 60 minutes toutes les 4 semaines.</p> <p>Le programme se poursuivra jusqu'à ce que le remboursement en Belgique dans l'indication envisagée soit obtenu, ou jusqu'à ce que, selon l'avis clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement, n'importe ce qui se produit en premier.</p> <p>Bristol-Myers Squibb peut décider à tout moment de mettre fin à l'inscription de nouveaux patients au programme.</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p><b><u>Critères d'inclusion</u></b></p> <p><b>1. Consentement éclairé écrit signé</b></p> <p>a) Avant toute procédure de programme, les détails du programme seront décrits au patient, qui recevra un document de consentement éclairé à lire. Si le patient accepte de participer au programme, son consentement sera indiqué par la signature et la datation du document de consentement éclairé en présence du personnel du programme.</p> <p><b>2. Population cible</b></p> <p>a) Carcinome rénal non résecable ou métastatique confirmé histologiquement</p> <p>b) Absence de traitement systémique antérieur pour le cancer du rein, à l'exception d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant préalable pour le traitement du cancer du rein entièrement résecable, si la récurrence est survenue au moins 6 mois après la dernière dose de traitement adjuvant ou néoadjuvant.</p> <p>c) Indice de performance Karnofsky d'au moins 70%</p> <p>d) Les patients présentant des catégories de risque intermédiaire et défavorable seront éligibles au programme. Pour être éligible, au moins un des facteurs pronostiques suivants selon les critères du International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) doit être présent:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Indice de performance Karnofsky égal à 70%</li> <li>ii) Moins d'un an entre le diagnostic et le début du traitement</li> <li>iii) Taux d'hémoglobine sous la limite inférieure à la normale</li> <li>iv) Taux de calcium corrigé supérieur à 10 mg/dL</li> <li>v) Numération absolue des neutrophiles plus élevée que la limite supérieure de la normale</li> <li>vi) Numération plaquettaire supérieure à la limite supérieure de la normale</li> </ul> <p><b>3. Âge et statut reproducteur</b></p> <p>a) Hommes et femmes âgés de <math>\geq 18</math> ans</p> <p>b) Le nivolumab et l'ipilimumab ne sont pas recommandés pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer (WOCBP) qui n'utilisent pas une contraception efficace, à moins que le bénéfice clinique ne l'emporte sur le risque potentiel. Une contraception efficace doit être utilisée pendant au moins 5 mois après la dernière dose de nivolumab. Les hommes recevant du Nivolumab et sexuellement actifs avec des femmes en âge de procréer adhéreront à la contraception pendant une période de 7 mois après la dernière dose de Nivolumab.</p> <p><b><u>Critère d'exclusion</u></b></p> <p>a) N'importe quelle métastase symptomatique actuelles du SNC</p> <p>b) Traitement systémique antérieur avec une thérapie ciblée sur les récepteurs VEGF ou VEGF (incluant, sans toutefois s'y limiter, le sunitinib, le pazopanib, l'axitinib, le tivozanib et le bevacizumab).</p>

- c) Traitement préalable avec un anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4, ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation des cellules T ou des voies de contrôle.
- d) Tout antécédent actif ou récent d'une maladie auto-immune connue ou présumée ou antécédent récent d'un syndrome nécessitant des corticostéroïdes systémiques (> 10 mg d'équivalent de prednisone par jour) ou des médicaments immunosuppresseurs, à l'exception des syndromes qui ne pourraient pas se reproduire en l'absence de déclencheur externe. Les sujets atteints de vitiligo ou de diabète de type I ou d'hypothyroïdie résiduelle due à une thyroïdite auto-immune nécessitant uniquement un remplacement hormonal sont autorisés.
- e) Toute affection nécessitant un traitement systémique par corticostéroïdes (équivalent à > 10 mg par jour d'équivalents de prednisone) ou par un autre médicament immunosuppresseur dans les 14 jours précédant la première dose de traitement. Les stéroïdes inhalés et les doses de stéroïdes surrénaliennes de remplacement supérieures à 10 mg par jour d'équivalent de prednisone sont autorisées en l'absence de maladie auto-immune active.
- f) Insuffisance surrénalienne non contrôlée.
- g) tumeur maligne antérieure active au cours des 3 dernières années, à l'exception cancers des localement guérissables apparemment guéris, tels que le cancer de la peau à cellules basales ou épidermoïdes, le cancer superficiel de la vessie ou le carcinome in situ de la prostate, du col de l'utérus ou du sein.
- h) Antécédents connus de tests positifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) connue.
- i) Tout test positif pour l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C indiquant une infection aiguë ou chronique.
- j) Problème médical connu (par exemple, un trouble associé à une diarrhée ou à une diverticulite aiguë) qui, de l'avis du médecin, augmenterait le risque associé à la participation au programme ou à l'administration de nivolumab plus ipilimumab.
- k) Opération majeure (p. ex. néphrectomie) moins de 28 jours avant la première dose de l'association de nivolumab et d'ipilimumab.
- l) Traitement anticancéreux moins de 28 jours avant la première dose ou radiothérapie focale palliative moins de 14 jours avant la première dose de l'association de nivolumab et d'ipilimumab.
- m) Présence de toutes les toxicités attribuées à un traitement anticancéreux antérieur, autres que l'alopecie, qui ne se soient pas résolues au grade 1 (NCI CTCAE v4) ou à l'inclusion avant l'administration de l'association du nivolumab et de l'ipilimumab.
- n) La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est inférieure à la LLN, telle qu'évaluée par échocardiographie ou scan d'acquisition multigué (MUGA).
- o) L'un des résultats d'analyse de laboratoire suivants:
- i) Globules blancs <2000 / mm<sup>3</sup>
  - ii) Neutrophiles <1500 / mm<sup>3</sup>
  - iii) Plaquettes <100 000 / mm<sup>3</sup>
  - iv) AST ou ALT > 3 x LSN (> 5 x LSN si des métastases au foie sont présentes)
  - v) Bilirubine totale > 1,5 x LSN (sauf les sujets atteints du syndrome de Gilbert qui peuvent présenter une bilirubine totale < 3,0 mg / dL)
  - vi) Créatinine sérique > 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou clairance de la créatinine < 40 ml / min (mesurée ou calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault):
- $$\text{Fem ClCr} = \frac{(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids en kg} \times 0,85}{72 \times \text{créatinine sérique en mg / dL}}$$
- $$\text{ClCr masculin} = \frac{(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids en kg} \times 1,00}{72 \times \text{créatinine sérique en mg / dL}}$$
- p) Antécédents de réaction d'hypersensibilité grave à un anticorps monoclonal.

Les critères d'admissibilité à ce programme ont été soigneusement pris en compte pour assurer la sécurité des sujets du programme. Il est impératif que les sujets répondent pleinement à tous les critères d'éligibilité.

	<p><b><u>Femmes en âge de procréer</u></b>  Une femme en âge de procréer (WOCBP) est une femme qui a eu ses premières règles et qui n'a pas subi de stérilisation chirurgicale (hystérectomie ou ovariectomie bilatérale) ou qui n'est pas ménopausée. La ménopause est définie cliniquement comme 12 mois d'aménorrhée chez une femme de plus de 45 ans en l'absence d'autres causes biologiques ou physiologiques. De plus, les femmes de moins de 55 ans doivent avoir un taux documenté d'hormone stimulant le follicule sérique (FSH) &gt; 40 mIU / mL pour confirmer la ménopause.</p> <p><b><u>Traitements concomitants</u></b>  <b><i>Traitements interdits et / ou restreints</i></b>  Les vaccins vivants doivent être évités autant que possible pendant le traitement par nivolumab +/- ipilimumab.  Les médicaments suivants sont interdits pendant le programme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agents immunosuppresseurs (sauf pour traiter un événement indésirable lié au médicament).</li> <li>• Corticostéroïdes systémiques &gt; 10 mg d'équivalent de prednisone par jour (sauf pour traiter un événement indésirable lié au médicament).</li> <li>• Tout traitement antinéoplasique simultané (p.ex. chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie, radiothérapie à l'exception de la radiothérapie palliative, résection chirurgicale à l'exception de la résection chirurgicale palliative, ou des agents standard ou expérimentaux pour le traitement du cancer).</li> <li>• Les patients peuvent continuer à recevoir un traitement hormonal substitutif s'ils ont commencé avant la première dose de traitement, ou à utiliser pour le traitement d'un EI lié au médicament (par exemple une endocrinopathie).</li> </ul> <p><b><i>Thérapie permise</i></b>  Les sujets sont autorisés à utiliser des corticostéroïdes topiques, oculaires, intra-articulaires, intranasaux et par inhalation (avec une absorption systémique minimale). Les doses physiologiques de remplacement des corticostéroïdes systémiques sont autorisées, même si &gt; 10 mg / jour d'équivalent prednisone. Un bref traitement de corticostéroïdes pour la prophylaxie (p. ex. allergie aux colorants de contraste) ou pour le traitement d'affections non auto-immunes (p. ex. réaction d'hypersensibilité de type retardée causée par un allergène de contact) est autorisée.</p> <p>Bristol-Myers Squibb évaluera l'éligibilité du patient et informera le demandeur. Le refus ou l'approbation sera envoyé au médecin demandeur dans les 5 jours ouvrables. En cas d'approbation, le médecin sera invité à remplir une lettre d'entente. Le médecin traitant pourra alors accéder au protocole relatif aux programme médical d'urgence et à tous les documents de la procédure.</p>
Durée	<p>L'ipilimumab sera fourni gratuitement par Bristol-Myers Squibb, sur une base individuelle, à la suite de la demande non sollicitée du médecin traitant concernant un patient répondant aux critères d'éligibilité précisés dans le document, dès que le nivolumab sera remboursé en Belgique pour le traitement en première ligne du carcinome à cellules rénales avancé en association avec l'ipilimumab. Ceci jusqu'à ce que l'ipilimumab soit remboursé en Belgique dans l'indication envisagée ou jusqu'à ce que, selon l'avis clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement, n'importe ce qui se produit en premier.</p> <p>À partir du remboursement de l'ipilimumab pour l'indication susmentionnée de carcinome rénal avancé associé au nivolumab, aucun nouveau patient ne sera autorisé à participer au programme. Tous les patients qui ont commencé un traitement dans le cadre du programme de médical d'urgence recevront les 4 perfusions d'ipilimumab gratuitement, même si le remboursement de l'ipilimumab est accordé après la première perfusion pour un patient.</p> <p>Au cas où le remboursement de l'ipilimumab ne serait pas obtenu pour l'indication du carcinome rénal avancé, aucun nouveau patient ne sera autorisé à participer au programme.</p>



	<p>Bristol-Myers Squibb peut décider à tout moment de mettre fin à l'inscription de nouveaux patients au programme.</p> <p>Bristol-Myers Squibb s'engage à informer l'AFMPS si la modification visant à inclure cette indication est rejetée par les autorités réglementaires.</p>
Conditions de distribution	Si le patient est éligible et que l'inclusion est approuvée par B-MS, le patient peut recevoir les perfusions d'ipilimumab du médecin traitant. Les patients auront accès à l'ipilimumab via l'hôpital du médecin traitant. Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 3 jours ouvrables suivant l'approbation de l'inclusion du patient.
Responsable	<p>Mr. Tom Van Lee  SA Bristol-Myers Squibb Belgium NV  Parc de l'Alliance  Avenue de Finlande, 4  B-1420 Braine l'Alleud  Phone : +32 23527592  Email: Tom.VanLee@bms.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament non utilisé doit être renvoyé à Bristol-Myers Squibb ou détruit dans un établissement approprié dès que possible après l'achèvement du programme médical d'urgence.</p> <p>La destruction on-site est autorisée à condition que les normes minimales suivantes soient respectées:</p> <p>Article I. Les pratiques de destruction on-site ne doivent pas exposer les êtres humains aux risques liés au médicament.</p> <p>Article II. Les pratiques et procédures de destruction on-site sont conformes aux lois et réglementations en vigueur, y compris aux exigences particulières applicables aux substances contrôlées ou dangereuses.</p> <p>Article III. Des procédures écrites pour la destruction on-site sont disponibles et suivies. Les procédures doivent être classées avec les SOP du site et une copie doit être fournie à BMS sur demande.</p> <p>Article IV. Des dossiers sont conservés pour permettre la traçabilité de chaque conteneur, y compris la date d'élimination, la quantité éliminée et l'identification de la personne qui élimine les conteneurs. La méthode d'élimination, c'est-à-dire un incinérateur, un site d'enfouissement sanitaire agréé ou un fournisseur d'élimination des déchets agréé doit être documentée.</p> <p>Il incombe au médecin de prendre des dispositions pour l'élimination de tous les conteneurs vides, à condition que les procédures pour une élimination appropriée aient été établies conformément aux directives et procédures fédérales, nationales, locales et institutionnelles applicables et que des registres de destruction appropriés soient tenus.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Les effets indésirables les plus couramment associés à ipilimumab en association avec le nivolumab sont les suivants:</p> <p>APPENDIX 1 diminution de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner fatigue ou prise de poids), augmentation de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner un rythme cardiaque rapide, de la transpiration et une perte de poids)</p> <p>APPENDIX 2 perte d'appétit</p> <p>APPENDIX 3 diarrhées (liquides, selles molles ou pertes de selles), vomissement, nausées</p> <p>APPENDIX 4 éruption cutanée, parfois avec vésicules, démangeaisons</p> <p>APPENDIX 5 douleur dans les muscles et les os (douleur musculo-squelettique) et les articulations (arthralgie)</p> <p>APPENDIX 6 sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre</p> <p>Le médecin traitant doit signaler tout événement indésirable via les contacts ci-dessous.</p> <p><u>Email</u>: safety_belgium@bms.com</p> <p><u>Numéro de fax</u>: 02 352 75 66</p> <p><u>Adresse postale</u>: avenue de Finlande, 4; 1420 Braine-l'Alleud</p>

Naam geneesmiddel	Yervoy gecombineerd met Opdivo
Naam actieve substantie	Ipilimumab gecombineerd met Nivolumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Behandeling van nog niet behandelde patiënten met een gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel met de combinatie van Nivolumab (OPDIVO) en Ipilimumab (YERVOY).</p> <p>In aanmerking komende patiënten krijgen 3 mg / kg nivolumab IV toegediend gedurende 60 minuten, gecombineerd met 1 mg / kg ipilimumab IV toegediend gedurende 30 minuten elke 3 weken voor 4 doses, gevolgd door 240 mg nivolumab IV toegediend gedurende 30 minuten elke 2 weken <b>of</b> 480 mg gedurende 60 minuten elke 4 weken.</p> <p>Het programma wordt voortgezet totdat in België de terugbetaling in de beoogde indicatie verkregen wordt, of totdat de patiënt, naar het klinische oordeel van de behandelend arts, niet langer baat heeft bij de voortzetting van de behandeling, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.</p> <p>Bristol-Myers Squibb kan op elk moment beslissen om deelname van nieuwe patiënten te beëindigen.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p><b><u>Inclusiecriteria</u></b></p> <p><b>1. Ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming</b></p> <p>a) Voordat enige programmaprocedures worden uitgevoerd, worden de details van het programma aan de patiënt beschreven, en krijgt de patiënt een schriftelijk geïnformeerde toestemming-document om te lezen. Als de patiënt ermee instemt deel te nemen aan het programma, wordt toestemming gegeven door ondertekening en datering van het geïnformeerde toestemming-document in aanwezigheid van programmamedewerkers.</p> <p><b>2. Doelpopulatie</b></p> <p>a) Histologisch bevestigd niet-reseceerbaar of gemetastaseerd niercelcarcinoom</p> <p>b) Geen eerdere systemische therapie voor RCC met de volgende uitzondering van één eerdere adjuvante of neoadjuvante therapie voor volledig resecabele RCC indien het recidief optrad ten minste 6 maanden na de laatste dosis van adjuvante of neoadjuvante therapie.</p> <p>c) Karnofsky performance status van ten minste 70%</p> <p>d) Patiënten met een intermediaire/ongunstige risicocategorie komen in aanmerking voor het programma. Om in aanmerking te komen, moet ten minste één van de volgende prognostische factoren volgens de criteria van het International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) aanwezig zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) KPS gelijk aan 70%</li> <li>ii) Minder dan 1 jaar vanaf het moment van initiële diagnose van niercelcarcinoom tot het begin van de behandeling</li> <li>iii) Hemoglobine minder dan de ondergrens van normaal (LLN)</li> <li>iv) Gecorrigeerde calcium van meer dan 10 mg / dL</li> <li>v) Absoluut neutrofielenaantal hoger dan de bovengrens van normaal</li> <li>vi) Aantal bloedplaatjes meer dan de bovengrens van normaal</li> </ul> <p><b>3. Leeftijd en reproductiestatus</b></p> <p>a) Mannen en vrouwen, leeftijd <math>\geq</math> 18 jaar</p> <p>b) Nivolumab en ipilimumab worden niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) die geen effectieve anticonceptie gebruiken, tenzij het klinisch voordeel opweegt tegen het potentiële risico. Effectieve anticonceptie moet worden gebruikt gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis nivolumab. Mannen die nivolumab krijgen en die seksueel actief zijn met vrouwen in de vruchtbare leeftijd zullen zich houden aan de anticonceptie gedurende een periode van 7 maanden na de laatste dosis nivolumab.</p> <p><b><u>Exclusiecriteria</u></b></p> <p>a) Elke huidige symptomatische CZS-metastaseb) Voorafgaande systemische</p>

- behandeling met VEGF- of VEGF-receptor-gerichte therapie (waaronder, maar niet beperkt tot, sunitinib, pazopanib, axitinib, tivozanib en bevacizumab).
- c) Voorafgaande behandeling met een anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, of anti-CTLA-4 antilichaam, of elk ander antilichaam of medicijn dat specifiek gericht is op T-cel co-stimulering of checkpoint pathways.
- d) Elke actieve of recente historiek van een bekende of vermoede auto-immuunziekte of recente geschiedenis van een syndroom waarvoor systemische corticosteroïden (> 10 mg prednison-equivalent per dag) of immunosuppressieve medicatie nodig waren, behalve voor syndromen waarvan niet verwacht werd dat ze zouden terugkeren in afwezigheid van een externe trigger. Personen met vitiligo of type I diabetes mellitus of residuele hypothyreoïdie als gevolg van auto-immune thyroiditis die alleen hormoonvervanging vereisen, zijn toegestaan.
- e) Elke aandoening die systemische behandeling met corticosteroïden vereist (> 10 mg dagelijkse prednison-equivalenten) of andere immunosuppressieve medicatie binnen de 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de behandeling. Geïnhaleerde steroïden en bijniervervangende steroïdedoses > 10 mg dagelijkse prednison-equivalenten zijn toegestaan in afwezigheid van een actieve auto-immuunziekte.
- f) Ongecontroleerde bijnierinsufficiëntie.
- g) Vroegere maligniteit actief in de afgelopen 3 jaar behalve voor lokaal geneesbare kankers die genezen blijken, zoals basale of squameuze huidkanker, oppervlakkige blaaskanker of in situ carcinoom van de prostaat, cervix of borst.
- h) Gekende geschiedenis van positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS).
- i) Elke positieve test op hepatitis B- of hepatitis C-virus die wijst op een acute of chronische infectie.
- j) Bekende medische toestand (bv. een aandoening geassocieerd met diarree of acute diverticulitis) die, naar de mening van de arts, het risico verhoogt dat gepaard gaat met deelname aan het programma of toediening van nivolumab plus ipilimumab.
- k) Belangrijke operatie (bv. nefrectomie) minder dan 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de combinatie van nivolumab en ipilimumab.
- l) Antikanker therapie minder dan 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis of palliatieve focale bestralingstherapie minder dan 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de combinatie van nivolumab en ipilimumab.
- m) Aanwezigheid van eventuele toxiciteit toegeschreven aan eerdere antikankertherapie, anders dan alopecia, die niet is gereduceerd is naar graad 1 (NCI CTCAE v4) of baseline vóór toediening van de combinatie van nivolumab en ipilimumab.
- n) Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) minder dan de LLN zoals bepaald door echocardiografie of multigated acquisition (MUGA) -scan.
- o) Een van de volgende bevindingen in de laboratoriumtest:
- i) WBC <2000 / mm<sup>3</sup>
  - ii) Neutrofielen <1500 / mm<sup>3</sup>
  - iii) Trombocyten <100.000 / mm<sup>3</sup>
  - iv) AST of ALT > 3 x ULN (> 5 x ULN als levermetastasen aanwezig zijn)
  - v) Totaal bilirubine > 1,5 x ULN (behalve patiënten met Gilbert-syndroom, die totaal bilirubine < 3,0 mg / dL mogen hebben)
  - vi) Serumcreatinine > 1,5 x bovenlimiet van normaal (ULN) of creatinineklaring < 40 ml / min (gemeten of berekend volgens de Cockcroft-Gault-formule):  
 Vrouwelijke CrCl =  

$$\frac{(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 0,85}{72 \times \text{serumcreatinine in mg / dL}}$$
 Mannelijke CrCl =  

$$\frac{(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 1,00}{72 \times \text{serumcreatinine in mg / dL}}$$
- p) Voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreactie op een monoklonaal antilichaam.

De criteria om in aanmerking te komen voor dit programma zijn zorgvuldig overwogen om de veiligheid van de proefpersonen te waarborgen. Het is absoluut noodzakelijk dat onderwerpen volledig aan alle geschiktheidscriteria voldoen.

	<p><b><u>Vrouwen in de vruchtbare leeftijd</u></b> Een vrouw in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) wordt gedefinieerd als een vrouw die menarche heeft ervaren en die geen chirurgische sterilisatie heeft ondergaan (hysterectomie of bilaterale ovariëctomie) of niet postmenopauzaal is. De menopauze wordt klinisch gedefinieerd als 12 maanden amenorroe bij een vrouw ouder dan 45 jaar bij afwezigheid van andere biologische of fysiologische oorzaken. Bovendien moeten vrouwen jonger dan 55 jaar een gedocumenteerd serumfollikelstimulerend hormoon (FSH) -niveau &gt; 40 mIE / ml hebben om de menopauze te bevestigen.</p> <p><b><u>Gelijktijdige behandelingen</u></b> <b><i>Verboden en / of beperkte behandelingen</i></b> Levende vaccins dienen zoveel mogelijk te worden vermeden tijdens behandeling met nivolumab +/- ipilimumab. De volgende medicijnen zijn verboden tijdens het programma:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Immunosuppressiva (behalve voor de behandeling van een drugsgerelateerde bijwerking).</li> <li>2. Systemische corticosteroïden &gt; 10 mg prednison-equivalent per dag (behalve voor de behandeling van een drugsgerelateerd ongewenst voorval).</li> <li>3. Gelijktijdige antineoplastische therapie (dwz chemotherapie, hormonale therapie, immunotherapie, radiotherapie behalve palliatieve bestralingstherapie, chirurgische resectie behalve voor palliatieve chirurgische resectie, of standaard- of onderzoeksmiddelen voor de behandeling van kanker).</li> <li>4. Patiënten kunnen hormoonvervangings therapie blijven ontvangen als zij worden geïnitieerd voorafgaand aan de eerste dosis van de behandeling of bij de behandeling van een geneesmiddelgerelateerde bijwerking (bv. endocrinopathie).</li> </ol> <p><b><i>Toegestane therapie</i></b> Het is patiënten toegestaan om topische, oculaire, intra-articulaire, intranasale en inhalatiecorticosteroïden te gebruiken (met minimale systemische absorptie). Fysiologische vervangingsdoseringsen van systemische corticosteroïden zijn toegestaan, ook als ze &gt; 10 mg / dag prednison-equivalenten zijn. Een korte behandeling met corticosteroïden voor profylaxe (bv. contrastkleurallergie) of voor de behandeling van niet-auto-immuunziekten (bv. vertraagde hypersensitiviteitsreactie veroorzaakt door een contactallergeen) is toegestaan.</p> <p>Bristol-Myers Squibb evalueert de geschiktheid van de patiënt en informeert de aanvrager. Afwijzing of goedkeuring wordt binnen 5 werkdagen naar de aanvragende arts gestuurd. In geval van goedkeuring wordt de arts gevraagd om een Letter of Agreement (LoA) in te vullen. De behandelende arts heeft dan toegang tot het medische noodprotocol en alle proceduredocumenten.</p>
Looptijd	<p>Ipilimumab zal door Bristol-Myers Squibb op individuele patiëntenbasis gratis worden verstrekt, naar aanleiding van het ongevraagde verzoek van de behandelend arts om een patiënt die voldoet aan de in het document gespecificeerde inclusiecriteria, zodra nivolumab in België wordt terugbetaald voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom in combinatie met ipilimumab. Dit totdat ipilimumab in België wordt terugbetaald in de beoogde indicatie of tot de patiënt volgens het klinische oordeel van de behandelend arts niet langer baat heeft bij voortzetting van de behandeling, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.</p> <p>Vanaf de terugbetaling van ipilimumab voor de bovengenoemde indicatie van gevorderd niercelcarcinoom in combinatie met nivolumab, zullen geen nieuwe patiënten in het programma mogen opgenomen worden. Alle patiënten die in het kader van het medische noodprogramma met de behandeling zijn begonnen, krijgen de 4 ipilimumab-infusies gratis, zelfs als de terugbetaling van ipilimumab wordt verleend na de eerste infusie voor een patiënt.</p> <p>In het geval dat de vergoeding van ipilimumab niet zou worden verkregen voor de indicatie van gevorderd niercelcarcinoom, zullen geen nieuwe patiënten in het</p>

	<p>programma mogen opgenomen worden.</p> <p>Bristol-Myers Squibb kan op elk moment beslissen om de inschrijving van nieuwe patiënten voor het programma te beëindigen.</p> <p>Bristol-Myers Squibb verbindt zich ertoe om het FAGG op de hoogte te stellen indien de variatie om deze indicatie te includeren door de regulerende instanties zou worden afgewezen.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Als de patiënt in aanmerking komt en de inclusie goedgekeurd is door B-MS, kan de patiënt de ipilimumab-infusies van de behandelende arts ontvangen. Patiënten hebben toegang tot ipilimumab via het ziekenhuis van de behandelende arts. Het geneesmiddel zal binnen 3 werkdagen na goedkeuring van de inclusie van de patiënt worden afgeleverd bij de ziekenhuisapotheek.</p>
Verantwoordelijke	<p>Mr. Tom Van Lee SA Bristol-Myers Squibb Belgium NV Parc de l'Alliance Avenue de Finlande, 4 B-1420 Braine l'Alleud Phone : +32 23527592 Email: Tom.VanLee@bms.com</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Ongebruikt medicijn moet zo snel mogelijk na voltooiing van het Medical Need-programma worden teruggebracht naar Bristol-Myers Squibb of worden vernietigd in een geschikte faciliteit.</p> <p>On-site vernietiging is toegestaan mits aan de volgende minimale normen wordt voldaan:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Vernietiging ter plaatse moet mensen niet blootstellen aan risico's van het medicijn.</li> <li>2) Vernietigingspraktijken en procedures ter plaatse zijn in overeenstemming met toepasselijke wet- en regelgeving, inclusief eventuele speciale vereisten voor gecontroleerde of gevaarlijke stoffen.</li> <li>3) Schriftelijke procedures voor verwijdering ter plaatse zijn beschikbaar en worden gevolgd. De procedures moeten worden ingediend bij de SOP's van de site en op verzoek aan BMS worden verstrekt.</li> <li>4) Er worden gegevens bijgehouden die de traceerbaarheid van elke container mogelijk maken, inclusief de vernietigingsdatum, de vernietigde hoeveelheid en de identificatie van de persoon die de containers weggooit. De vernietigingsmethode, dwz de verbrandingsoven, de goedgekeurde stortplaats of de erkende dienstverlener voor afvalverwijdering, moet worden gedocumenteerd.</li> </ol> <p>Het is de verantwoordelijkheid van de arts om de vernietiging van alle lege containers te regelen, op voorwaarde dat de procedures voor een correcte verwijdering zijn vastgesteld volgens de toepasselijke federale, staats-, lokale en institutionele richtlijnen en procedures, en op voorwaarde dat de juiste verwijderingsdocumenten worden bijgehouden.</p>
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>De meest voorkomende bijwerkingen van ipilimumab in combinatie met nivolumab zijn:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. te traag werkende schildklier (wat kan leiden tot vermoeidheid of toename in lichaamsgewicht), te snel werkende schildklier (wat een versnelde hartslag, zweten en gewichtsverlies kan veroorzaken)</li> <li>8. verlies van eetlust</li> <li>9. diarree (waterige, dunne of zachte ontlasting), braken, misselijkheid</li> <li>10. huiduitslag, soms met blaren, jeuk</li> <li>11. pijn in de spieren en botten (pijn aan het skeletspierstelsel), pijn in de gewrichten (artralgie)</li> <li>12. zich moe of zwak voelen, koorts</li> </ol> <p>De behandelende arts moet eventuele bijwerkingen melden via de onderstaande contactgegevens. <u>E-mail</u>: safety_belgium@bms.com <u>Fax nummer</u>: 02 352 75 66 <u>Postadres</u>: Avenue de Finlande, 4; 1420 Eigenbrakel</p>