

Product Name	Bavencio
Active substance	Avelumab
Indication and conditions of use	This Compassionate Use Program with avelumab is for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma whose disease has progressed after receiving at least one prior chemotherapy or who are ineligible for chemotherapy
	<p>Strength and route of administration: Avelumab 20mg/ml, concentrate for solution for intravenous infusion.</p> <p>Patients will receive once every two weeks an IV infusion of Avelumab at a dose of 10 mg/kg over the duration of 1 hour (-10 minutes / +20 minutes, that is, over 50 to 80 minutes) following pretreatment with an antihistamine and paracetamol 30 to 60 minutes prior to each drug infusion.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>Patients are eligible for this Compassionate Use Program if they satisfy the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The patient has evaluable metastatic Merkel cell carcinoma according to RECIST v1.1, or comparable criteria, and has failed at least 1 line of adequately dosed chemotherapy in the metastatic setting and has subsequently progressed (where adequate dosing is defined as a minimum of 2 cycles) or is ineligible for chemotherapy.</li> <li>- The patient is not eligible for any clinical trial in Merkel cell carcinoma, including those running with avelumab.</li> <li>- The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.</li> <li>- Male or female patients aged <math>\geq 18</math> years.</li> <li>- The patient has adequate hematological function defined by absolute neutrophil count (ANC) <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math>, platelet count <math>\geq 75 \times 10^9/L</math>, and hemoglobin <math>\geq 9</math> g/dL (may have been transfused).</li> <li>- The patient has adequate hepatic function defined by a total bilirubin level <math>\leq 1.5 \times</math> the upper limit of normal (ULN) range and AST and ALT levels <math>\leq 2.5 \times</math> ULN.</li> <li>- The patient has adequate renal function defined by an estimated creatinine clearance <math>\geq 30</math> mL/min according to the Cockcroft-Gault formula (or local institutional standard method).</li> <li>- The patient has a negative serum pregnancy test prior to dosing for women of childbearing potential.</li> <li>- The patient (male or female) is using 2 highly effective contraceptive methods if the risk of conception exists. Note: The effects of avelumab on the developing human fetus are unknown; thus, women of childbearing potential and men able to father a child must agree to use 2 highly effective contraception methods, defined as methods with a failure rate of less than 1% per year. Highly effective contraception is required at least 28 days prior, throughout and for at least 60 days after avelumab treatment.</li> <li>- Patients with a known history of human immunodeficiency (HIV) or known acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) on stable control on anti-retroviral therapy, or those with positive tests for hepatitis may be appropriate for treatment and will be considered on a case-by-case basis after evaluation by medical review.</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria</b></p> <p>Patients may <b>not</b> participate in this Compassionate Use Program if they meet any of the following criteria</p>

(Patients may be still eligible, but need to be evaluated on a case-by-case basis)

- The patient has brain metastases, (unless all known lesions have been treated with radiotherapy or stereotactic surgery, AND no clear clinical or radiological signs of progression in the brain have been observed for at least 2 weeks prior to avelumab treatment). Patients must either be off steroids or on a stable or decreasing dose of < 10 mg daily prednisone (or equivalent).
- The patient underwent prior organ transplantation, including allogeneic stem-cell transplantation, except for patients who have been off all immunosuppressive therapy for a minimum of 3 years.
- The patient has active autoimmune disease requiring systemic immunosuppressive therapy.
- The patient has known severe hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies (Grade  $\geq$  3 NCI-CTCAE v 4.03), any history of anaphylaxis, or uncontrolled asthma (i.e., 3 or more features of partially controlled asthma).
- The patient has clinically significant (i.e., active) cardiovascular disease: cerebral vascular accident/stroke (< 6 months prior to treatment), myocardial infarction (< 6 months prior to treatment), unstable angina, congestive heart failure (New York Heart Association Classification Class  $\geq$  II), or serious cardiac arrhythmia requiring medication.
- The patient has persisting toxicity related to prior therapy (NCI-CTCAE v. 4.03 Grade > 2); however, alopecia, sensory neuropathy Grade > 2, or other Grade > 2 not constituting a safety risk based on physician's judgment are acceptable.
- The patient is pregnant or lactating.
- The patient has any other significant diseases (for example, uncontrolled asthma, colitis, inflammatory bowel disease, pneumonitis, pulmonary fibrosis or psychiatric conditions including recent (within the past year) or active suicidal ideation or behavior), which, in the opinion of the physician, might impair the patient's tolerance of treatment.
- The patient has any psychiatric condition that would prohibit the understanding or rendering of informed consent.
- The patient has had prior treatment with an anti-PD-L1 or anti-PD-1 agent for any disease; except for selected cases where the patient was subsequently treated with chemotherapy, to be considered on a case-by-case medical review basis
- The patient has had a live virus vaccination within 4 weeks of the first dose of avelumab.

<p>Duration of the program</p>	<p>The program will start as soon as the set-up is completed.</p> <p>The program will continue until the product is effectively available on the market for patients or until, whichever sooner:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. in the clinical judgment of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment;</li> <li>ii. reimbursement is denied or, in the course of the reimbursement process, the reimbursement application file is withdrawn by the company or terminated by the authorities.</li> </ul>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>The following procedures should be followed in the drug procurement procedures:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The request by the treating physician for an individual patient supply of avelumab. This form will be filled in electronically on the My Access website.</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center; margin: 10px 0;"> <p><b>My Access website</b></p> <p><a href="https://myaccessprograms.parexel.com/avelumab">https://myaccessprograms.parexel.com/avelumab</a></p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Treating physician declaration. The Physician Declaration Form will be signed by the requesting physician and returned to the responsible physician.</li> <li>- Informed consent form. Patient must accept participation in the Compassionate Use Program and sign a written informed consent.</li> <li>- Having acknowledged the request and reviewed the patient case, the responsible physician gives his/her advice regarding the admissibility of the patient taking into consideration the possibility to include the patient in an ongoing trial in Belgium.</li> <li>- Merck nv/sa shall send a treatment access agreement to the treating physician for each patient, or, if applicable, will explain why the patient cannot be included.</li> <li>- Merck nv/sa program only makes avelumab available to the treating physician if the responsible physician gives their approval.</li> <li>- Avelumab will be delivered to the hospital pharmacy within two weeks upon approval of the request.</li> </ul>
<p>Responsible of the program</p>	<p><b>Responsible of the program</b> Vijay Kasturi, M.D. Sr. Medical Director &amp; Global Medical Affairs Lead - Avelumab &amp; Genitourinary Cancer Portfolio Healthcare business of Merck KGaA, Darmstadt, Germany EMD Serono Inc.   1 Technology Pl   Rockland, MA 02370 Office: +1.781.681.2737 Mobile: +1.781.738.5679 E-mail: <a href="mailto:vijay.kasturi@emdserono.com">vijay.kasturi@emdserono.com</a></p> <p><b>Responsible physician</b> Dr. Danny D'Hulster Medical Director Pfizer nv/sa Pleinlaan 17 Boulevard de la Plaine 1050 Brussel, Belgium Mobile: +32 472 90 11 41 E-mail: <a href="mailto:danny.dhulster@pfizer.com">danny.dhulster@pfizer.com</a></p>

<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medication needs to be returned to Merck nv/sa or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Compassionate Use Program. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Compassionate Use Program can only be used for that particular patient.</p>																																																																						
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>Adverse events observed during treatment with avelumab must be reported to:</p> <p>drug.safety.benelux@merckgroup.com</p> <p>OR</p> <p>Fax: +32 (0)2 6879120</p> <table border="1" data-bbox="295 745 1509 2069"> <thead> <tr> <th>Frequency</th> <th>Adverse drug reactions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Blood and lymphatic system disorders</b></td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Anaemia</td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>Lymphopenia</td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Thrombocytopenia, eosinophilia<sup>§</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Immune system disorders</b></td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Drug hypersensitivity, hypersensitivity anaphylactic reaction, Type I hypersensitivity</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Endocrine disorders</b></td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>Hypothyroidism*</td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Adrenal insufficiency*, hyperthyroidism*, thyroiditis*, autoimmune thyroiditis*, adrenocortical insufficiency acute*, autoimmune hypothyroidism*, hypopituitarism*</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Metabolism and nutrition disorders</b></td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Decreased appetite</td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Diabetes mellitus*, Type 1 diabetes mellitus*</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Nervous system disorders</b></td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>Headache, dizziness, neuropathy peripheral</td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Guillain-Barré Syndrome*</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Eye disorders</b></td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Uveitis*</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Cardiac disorders</b></td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>Myocarditis*</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Vascular disorders</b></td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>Hypertension, hypotension</td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Flushing</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b></td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Cough, dyspnoea</td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>Pneumonitis*</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Gastrointestinal disorders</b></td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Nausea, diarrhoea, constipation, vomiting, abdominal pain</td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>Dry mouth</td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Colitis*, autoimmune colitis*, enterocolitis*, ileus</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Hepatobiliary disorders</b></td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Autoimmune hepatitis*, acute hepatic failure*, hepatic failure*, hepatitis*</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b></td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>Rash*, pruritus*, rash maculo-papular*, dry skin</td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Rash pruritic*, erythema*, rash generalised*, psoriasis*, rash erythematous*,</td> </tr> </tbody> </table>	Frequency	Adverse drug reactions	<b>Blood and lymphatic system disorders</b>		Very common	Anaemia	Common	Lymphopenia	Uncommon	Thrombocytopenia, eosinophilia <sup>§</sup>	<b>Immune system disorders</b>		Uncommon	Drug hypersensitivity, hypersensitivity anaphylactic reaction, Type I hypersensitivity	<b>Endocrine disorders</b>		Common	Hypothyroidism*	Uncommon	Adrenal insufficiency*, hyperthyroidism*, thyroiditis*, autoimmune thyroiditis*, adrenocortical insufficiency acute*, autoimmune hypothyroidism*, hypopituitarism*	<b>Metabolism and nutrition disorders</b>		Very common	Decreased appetite	Uncommon	Diabetes mellitus*, Type 1 diabetes mellitus*	<b>Nervous system disorders</b>		Common	Headache, dizziness, neuropathy peripheral	Uncommon	Guillain-Barré Syndrome*	<b>Eye disorders</b>		Uncommon	Uveitis*	<b>Cardiac disorders</b>		Rare	Myocarditis*	<b>Vascular disorders</b>		Common	Hypertension, hypotension	Uncommon	Flushing	<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>		Very common	Cough, dyspnoea	Common	Pneumonitis*	<b>Gastrointestinal disorders</b>		Very common	Nausea, diarrhoea, constipation, vomiting, abdominal pain	Common	Dry mouth	Uncommon	Colitis*, autoimmune colitis*, enterocolitis*, ileus	<b>Hepatobiliary disorders</b>		Uncommon	Autoimmune hepatitis*, acute hepatic failure*, hepatic failure*, hepatitis*	<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>		Common	Rash*, pruritus*, rash maculo-papular*, dry skin	Uncommon	Rash pruritic*, erythema*, rash generalised*, psoriasis*, rash erythematous*,
Frequency	Adverse drug reactions																																																																						
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>																																																																							
Very common	Anaemia																																																																						
Common	Lymphopenia																																																																						
Uncommon	Thrombocytopenia, eosinophilia <sup>§</sup>																																																																						
<b>Immune system disorders</b>																																																																							
Uncommon	Drug hypersensitivity, hypersensitivity anaphylactic reaction, Type I hypersensitivity																																																																						
<b>Endocrine disorders</b>																																																																							
Common	Hypothyroidism*																																																																						
Uncommon	Adrenal insufficiency*, hyperthyroidism*, thyroiditis*, autoimmune thyroiditis*, adrenocortical insufficiency acute*, autoimmune hypothyroidism*, hypopituitarism*																																																																						
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>																																																																							
Very common	Decreased appetite																																																																						
Uncommon	Diabetes mellitus*, Type 1 diabetes mellitus*																																																																						
<b>Nervous system disorders</b>																																																																							
Common	Headache, dizziness, neuropathy peripheral																																																																						
Uncommon	Guillain-Barré Syndrome*																																																																						
<b>Eye disorders</b>																																																																							
Uncommon	Uveitis*																																																																						
<b>Cardiac disorders</b>																																																																							
Rare	Myocarditis*																																																																						
<b>Vascular disorders</b>																																																																							
Common	Hypertension, hypotension																																																																						
Uncommon	Flushing																																																																						
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>																																																																							
Very common	Cough, dyspnoea																																																																						
Common	Pneumonitis*																																																																						
<b>Gastrointestinal disorders</b>																																																																							
Very common	Nausea, diarrhoea, constipation, vomiting, abdominal pain																																																																						
Common	Dry mouth																																																																						
Uncommon	Colitis*, autoimmune colitis*, enterocolitis*, ileus																																																																						
<b>Hepatobiliary disorders</b>																																																																							
Uncommon	Autoimmune hepatitis*, acute hepatic failure*, hepatic failure*, hepatitis*																																																																						
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>																																																																							
Common	Rash*, pruritus*, rash maculo-papular*, dry skin																																																																						
Uncommon	Rash pruritic*, erythema*, rash generalised*, psoriasis*, rash erythematous*,																																																																						

	rash macular*, rash papular*, dermatitis exfoliative*, erythema multiforme*, pemphigoid*, pruritus generalised*, eczema, dermatitis
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Very common	Back pain, arthralgia
Common	Myalgia
Uncommon	Myositis*
<b>Renal and urinary disorders</b>	
Uncommon	Tubulointerstitial nephritis*
<b>General disorders and administrative site conditions</b>	
Very common	Fatigue, pyrexia, oedema peripheral
Common	Asthenia, chills, influenza like illness
Uncommon	Systemic inflammatory response syndrome*
<b>Investigations</b>	
Very common	Weight decreased
Common	Gamma-glutamyltransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, amylase increased, lipase increased, blood creatinine increased
Uncommon	Alanine aminotransferase (ALT) increased*, aspartate aminotransferase (AST) increased*, blood creatine phosphokinase increased*, transaminases increased*
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	
Very common	Infusion related reaction

Nom du médicament	Bavencio
Nom de la substance active	Avélumab
Indication et conditions d'utilisation	<p>Ce programme d'usage compassionnel concerne le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome métastatique à cellules de Merkel chez qui la maladie a progressé après au moins une chimiothérapie, ou qui ne sont pas éligibles pour une chimiothérapie</p> <p>Concentration et voie d'administration : Avélumab 20 mg/ml, concentré pour solution pour perfusion intraveineuse</p> <p>Les patients recevront une fois tous les quinze jours une perfusion IV d'avélumab à la dose de 10 mg/kg sur une durée de 1 heure (- 10 minutes/+ 20 minutes, c'est-à-dire sur 50 à 80 minutes) après un prétraitement par antihistaminique et paracétamol 30 à 60 minutes avant chaque perfusion de médicament.</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p>Les patients sont admissibles à ce programme d'usage compassionnel à condition de répondre aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le patient est atteint d'un carcinome à cellules de Merkel métastatique évaluable selon RECIST v1.1 ou selon des critères comparables, et dans le cadre de la maladie métastatique au moins une ligne de chimiothérapie de posologie adaptée a échoué (a été suivie d'une progression de la maladie ; une posologie adaptée étant définie comme un minimum de 2 cycles) ou le patient n'est pas admissible pour une chimiothérapie.</li> <li>- Le patient n'est admissible pour aucun essai clinique dans le carcinome à cellules de Merkel, y compris ceux avec avélumab.</li> <li>- Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les autres traitements approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux recommandations cliniques, pour des questions d'efficacité et/ou de sécurité d'emploi.</li> <li>- Patients hommes ou femmes âgés de 18 ans et plus.</li> <li>- Le patient présente une fonction hématologique correcte définie par une numération absolue des neutrophiles (NAC) <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, une numération plaquettaire <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>, et un taux d'hémoglobine <math>\geq 9</math> g/dl (peut avoir reçu une transfusion).</li> <li>- Le patient présente une fonction hépatique correcte définie par un taux de bilirubine totale <math>\leq 1,5 \times</math> la limite supérieure de la normale (LSN) et des taux d'AST et d'ALT <math>\leq 2,5 \times</math> LSN.</li> <li>- Le patient présente une fonction rénale correcte définie par une clairance de la créatinine <math>\geq 30</math> ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault (ou selon la méthode institutionnelle locale standard).</li> <li>- Pour les femmes en âge de procréer, la patiente présente un test de grossesse négatif avant l'administration.</li> <li>- S'il existe un risque de conception, le patient (homme ou femme) utilise 2 méthodes de contraception extrêmement efficaces. Remarque : Les effets d'avélumab sur le développement</li> </ul>

du fœtus humain sont inconnus ; les femmes et les hommes aptes à procréer doivent donc accepter d'utiliser 2 méthodes de contraception extrêmement efficaces, définies comme étant des méthodes présentant un taux d'échec inférieur à 1% par an. Une contraception extrêmement efficace est exigée durant au moins 28 jours avant, pendant et durant au moins 60 jours après le traitement par avélumab.

- Les patients présentant des antécédents connus d'immunodéficience humaine (VIH) ou un syndrome d'immunodéficience acquise connu (SIDA) avec un contrôle stable sous thérapie antirétrovirale, ou les patients testés positivement pour l'hépatite pourraient être éligibles ; ils seront envisagés au cas par cas après évaluation médicale.

**Critères d'exclusion**

Les patients ne peuvent **pas** participer à ce programme d'usage compassionnel s'ils répondent à l'un des critères suivants (les patients peuvent toujours être admissibles, mais ils devront être évalués au cas par cas)

- Le patient présente des métastases cérébrales (sauf si toutes les lésions connues ont été traitées par radiothérapie ou chirurgie stéréotaxique, ET aucun signe de progression clinique ou radiologique clair n'a été observé dans le cerveau depuis au moins 2 semaines avant le traitement par avélumab). Les patients ne doivent pas recevoir de corticoïdes ou doivent recevoir une dose stable ou décroissante de < 10 mg par jour de prednisone (ou équivalent).
- Le patient a préalablement subi une transplantation d'organe, y compris une transplantation allogénique de cellules souches, à l'exception de patients sevrés de tout traitement immunosuppresseur depuis au moins 3 ans.
- Le patient est atteint d'une maladie auto-immune active nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique.
- Le patient présente des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité graves aux anticorps monoclonaux ( grade  $\geq 3$  NCI-CTCAE v4.03), un quelconque antécédent d'anaphylaxie, ou d'asthme non contrôlé (c.-à-d. 3 caractéristiques ou plus d'asthme partiellement contrôlé).
- Le patient est atteint de maladie cardiovasculaire cliniquement significative (c.-à-d. active) : accident vasculaire cérébral (< 6 mois avant le traitement), infarctus du myocarde (< 6 mois avant le traitement), angine instable, insuffisance cardiaque congestive (classe  $\geq$  II de la classification de la New York Heart Associations), ou une arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement.
- Le patient est atteint d'une toxicité persistante liée à une thérapie précédente (NCI-CTCAE v.4.03 grade > 2) ; cependant, une alopécie, une neuropathie sensorielle de grade > 2, ou autre symptôme de grade > 2 ne constituant pas un risque de sécurité d'emploi peuvent être acceptées, suivant l'avis du médecin.
- La patiente est enceinte ou allaite.
- Le patient est atteint de toute autre maladie significative (par exemple un asthme non contrôlé, une colite, maladie inflammatoire de l'intestin, pneumopathie inflammatoire, fibrose pulmonaire ou des affections psychiatriques incluant des idées ou comportements suicidaires présents ou récents [au cours de l'année précédente]) qui, selon l'avis du médecin, pourraient nuire à la tolérance du traitement par le patient.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le patient présente un état psychiatrique qui l'empêche de comprendre ou de fournir un consentement éclairé.</li> <li>- Le patient a précédemment reçu un traitement par un agent anti-PD-L1 ou anti-PD-1 pour une maladie ; à l'exception de cas sélectifs où le patient a ensuite été traité par chimiothérapie, à envisager sur base d'évaluation médicale au cas par cas</li> <li>- Le patient a reçu un vaccin à virus vivant au cours des 4 semaines précédant la première dose d'avélumab.</li> </ul>
Durée	<p>Le programme débutera dès que la mise en place est terminée.</p> <p>Le programme se poursuivra jusqu'à ce que le produit soit effectivement disponible sur le marché pour les patients, ou jusqu'à ce que, selon ce qui se produit le plus tôt :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. selon l'avis clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement ;</li> <li>ii. le remboursement est refusé ou, au cours du processus de remboursement, le dossier de demande de remboursement est retiré par la compagnie ou clôturé par les autorités.</li> </ul>
Conditions de distribution	<p>Les procédures suivantes doivent être suivies dans les démarches d'obtention du médicament :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La demande d'avélumab par le médecin traitant pour un patient spécifique. Ce formulaire électronique sera rempli sur le site internet My Access.</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center; margin: 10px auto; width: fit-content;"> <p><b>Site internet My Access</b></p> <p><a href="https://myaccessprograms.parexel.com/avelumab">https://myaccessprograms.parexel.com/avelumab</a></p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déclaration du médecin traitant. Le Formulaire de déclaration du médecin (Physician Declaration Form) sera signé par le médecin demandeur et transmis au médecin responsable.</li> <li>- Formulaire de consentement éclairé. Le patient doit accepter de participer au programme d'usage compassionnel et signer un consentement éclairé par écrit.</li> <li>- Après avoir réceptionné la demande et examiné le cas du patient, le médecin responsable donne son avis sur l'admissibilité du patient en envisageant la possibilité d'inclure le patient dans un essai en cours en Belgique.</li> <li>- Merck nv/sa enverra un accord d'accès au traitement au médecin traitant pour chaque patient, ou, le cas échéant, expliquera pourquoi le patient ne peut pas être inclus.</li> <li>- Le programme Merck nv/sa ne met l'avélumab à la disposition du médecin traitant que si le médecin responsable donne son approbation.</li> </ul> <p>Avélumab sera livré à la pharmacie hospitalière endéans les deux semaines après approbation de la demande.</p>



<p>Responsable</p>	<p><b>Responsable du programme</b> Vijay Kasturi, M.D. Sr. Medical Director &amp; Global Medical Affairs Lead - Avelumab &amp; Genitourinary Cancer Portfolio Healthcare business of Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne EMD Serono Inc.   1 Technology PI   Rockland, MA 02370 Bureau : +1.781.681.2737 Portable : +1.781.738.5679 E-mail : <a href="mailto:vijay.kasturi@emdserono.com">vijay.kasturi@emdserono.com</a></p> <p><b>Médecin responsable</b> Dr. Danny D'Hulster Medical Director Pfizer nv/sa Pleinlaan 17 Boulevard de la Plaine 1050 Brussel, Belgium Mobile: +32 472 90 11 41 E-mail: <a href="mailto:danny.dhulster@pfizer.com">danny.dhulster@pfizer.com</a></p>																																
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament inutilisé doit être retourné à Merck nv/sa ou détruit dans un centre approprié dès que possible après que le patient ait arrêté le programme d'usage compassionnel. Le médicament fourni suite à une demande pour un patient spécifique dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel peut être utilisé uniquement pour ce patient.</p>																																
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Les effets indésirables observés durant le traitement par avélumab doivent être rapportés à : <a href="mailto:drug.safety.benelux@merckgroup.com">drug.safety.benelux@merckgroup.com</a></p> <p>OU</p> <p>Fax : +32 (0)2 6879120</p> <table border="1" data-bbox="295 1400 1455 2098"> <thead> <tr> <th>Fréquence</th> <th>Réactions indésirables au médicament</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Affections du système circulatoire et lymphatique</b></td> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Anémie</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Lymphopénie</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Thrombocytopénie, éosinophilie<sup>§</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections du système immunitaire</b></td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Hypersensibilité médicamenteuse, réaction d'hypersensibilité anaphylactique, hypersensibilité de type I</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections endocriniennes</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Hypothyroïdie*</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Insuffisance surrénalienne*, hyperthyroïdie*, thyroïdite*, thyroïdite auto-immune*, insuffisance surrénalienne aiguë*, hypothyroïdie auto-immune*, hypopituitarisme*</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections du métabolisme et de la nutrition</b></td> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Appétit diminué</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Diabète sucré*, diabète sucré de type 1*</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections du système nerveux</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Céphalées, vertiges, neuropathie périphérique</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Syndrome de Guillain-Barré*</td> </tr> </tbody> </table>	Fréquence	Réactions indésirables au médicament	<b>Affections du système circulatoire et lymphatique</b>		Très fréquent	Anémie	Fréquent	Lymphopénie	Peu fréquent	Thrombocytopénie, éosinophilie <sup>§</sup>	<b>Affections du système immunitaire</b>		Peu fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse, réaction d'hypersensibilité anaphylactique, hypersensibilité de type I	<b>Affections endocriniennes</b>		Fréquent	Hypothyroïdie*	Peu fréquent	Insuffisance surrénalienne*, hyperthyroïdie*, thyroïdite*, thyroïdite auto-immune*, insuffisance surrénalienne aiguë*, hypothyroïdie auto-immune*, hypopituitarisme*	<b>Affections du métabolisme et de la nutrition</b>		Très fréquent	Appétit diminué	Peu fréquent	Diabète sucré*, diabète sucré de type 1*	<b>Affections du système nerveux</b>		Fréquent	Céphalées, vertiges, neuropathie périphérique	Peu fréquent	Syndrome de Guillain-Barré*
Fréquence	Réactions indésirables au médicament																																
<b>Affections du système circulatoire et lymphatique</b>																																	
Très fréquent	Anémie																																
Fréquent	Lymphopénie																																
Peu fréquent	Thrombocytopénie, éosinophilie <sup>§</sup>																																
<b>Affections du système immunitaire</b>																																	
Peu fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse, réaction d'hypersensibilité anaphylactique, hypersensibilité de type I																																
<b>Affections endocriniennes</b>																																	
Fréquent	Hypothyroïdie*																																
Peu fréquent	Insuffisance surrénalienne*, hyperthyroïdie*, thyroïdite*, thyroïdite auto-immune*, insuffisance surrénalienne aiguë*, hypothyroïdie auto-immune*, hypopituitarisme*																																
<b>Affections du métabolisme et de la nutrition</b>																																	
Très fréquent	Appétit diminué																																
Peu fréquent	Diabète sucré*, diabète sucré de type 1*																																
<b>Affections du système nerveux</b>																																	
Fréquent	Céphalées, vertiges, neuropathie périphérique																																
Peu fréquent	Syndrome de Guillain-Barré*																																

<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent	Uvéite*
<b>Affections cardiaques</b>	
Rare	Myocardite*
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Hypertension, hypotension
Peu fréquent	Bouffées congestives
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très fréquent	Toux, dyspnée
Fréquent	Pneumonite*
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Nausées, diarrhée, constipation, vomissements, douleur abdominale
Fréquent	Sécheresse buccale
Peu fréquent	Colite*, colite auto-immune*, entérocolite*, iléus
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Peu fréquent	Hépatite auto-immune*, insuffisance hépatique aiguë*, insuffisance hépatique*, hépatite*
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent	Éruption cutanée*, prurit*, éruption maculopapuleuse*, sécheresse cutanée
Peu fréquent	Éruption prurigineuse*, érythème*, éruption généralisée*, psoriasis*, éruption érythémateuse*, éruption maculeuse*, éruption papuleuse*, dermatite exfoliatrice*, érythème polyforme*, pemphigoïde*, prurit généralisé*, eczéma, dermatite
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquent	Douleur lombaire, arthralgie
Fréquent	Myalgie
Peu fréquent	Myosite*
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent	Néphrite tubulo-interstitielle*
<b>Troubles d'ordre général et affections au site d'administration</b>	
Très fréquent	Fatigue, pyrexie, œdème périphérique
Fréquent	Asthénie, frissons, syndrome grippal
Peu fréquent	Syndrome de réponse systémique inflammatoire*
<b>Investigations</b>	
Très fréquent	Perte de poids
Fréquent	Gamma-glutamyltransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, amylase augmentée, lipase augmentée, créatininémie augmentée
Peu fréquent	Alanine aminotransférase (ALT) augmentée*, aspartate aminotransférase (AST) augmentée*, créatine phosphokinase sanguine augmentée*, transaminases augmentées*
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	
Très fréquent	Réaction liée à la perfusion

Naam geneesmiddel	Bavencio
Naam actieve substantie	avelumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Dit Compassionate Use Programma (programma voor gebruik in schrijnende gevallen) is voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd Merkelcelcarcinoom bij wie de ziekte progressie vertoonde na minstens één voorafgaande chemotherapie of die niet in aanmerking komen voor chemotherapie.</p> <p>Sterkte en toedieningsweg: avelumab 20 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie</p> <p>De patiënten zullen om de twee weken een i.v. infusie met avelumab krijgen aan een dosis van 10 mg/kg gedurende 1 uur (-10 minuten / +20 minuten, m.a.w., gedurende 50 à 80 minuten) na premedicatie met antihistaminica en paracetamol 30 tot 60 minuten voorafgaand aan elke infusie van het geneesmiddel.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Patiënten komen in aanmerking voor dit Compassionate Use Programma wanneer ze aan volgende criteria voldoen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De patiënt heeft evalueerbaar gemetastaseerd Merkelcelcarcinoom volgens RECIST v1.1 of vergelijkbare criteria, waarbij ten minste 1 lijn adequaat gedoseerde chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte faalde en patiënt daarna progressie heeft vertoond (adequaat gedoseerd is hierbij gedefiniëerd als minstens 2 cycli), of komt niet in aanmerking voor chemotherapie.</li> <li>- De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinisch onderzoek naar Merkelcelcarcinoom, ook niet voor de lopende onderzoeken met avelumab.</li> <li>- De patiënt kan met de vergunde en in de handel verkrijgbare andere beschikbare behandelingen niet afdoend worden behandeld, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, door problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid.</li> <li>- Mannelijke of vrouwelijke patiënten <math>\geq 18</math> jaar oud.</li> <li>- De patiënt heeft adequate bloedwaarden, gedefiniëerd als een absoluut aantal neutrofielen (ANC) <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, aantal bloedplaatjes <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>, en hemoglobine <math>\geq 9</math> g/dl (mag een transfusie gekregen hebben).</li> <li>- De patiënt heeft een adequate leverfunctie, gedefiniëerd als totale bilirubine <math>\leq 1,5 \times</math> bovengrens van normaal (ULN) en ASAT- en ALAT-waarden <math>\leq 2,5 \times</math> bovengrens van normaal.</li> <li>- De patiënt heeft een adequate nierfunctie, gedefiniëerd als een geschatte creatinineklaring <math>\geq 30</math> ml/min berekend met de Cockcroft-Gault-formule (of plaatselijke standaardmethode van de instelling).</li> <li>- De patiënte test negatief bij een zwangerschapstest met serum voorafgaand aan de toediening, in het geval van vrouwen die zwanger kunnen worden.</li> <li>- De patiënt (man of vrouw) gebruikt 2 uiterst doeltreffende anticonceptiemethoden, indien er</li> </ul>

risico is op een zwangerschap. Opmerking: Het effect van avelumab op de zich ontwikkelende foetus bij de mens is niet bekend; vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen die een kind kunnen verwekken, dienen derhalve in te stemmen met het gebruik van 2 uiterst doeltreffende anticonceptiemethoden, gedefinieerd als methoden met een faalpercentage van minder dan 1% per jaar. Het gebruik van uiterst doeltreffende anticonceptie is vereist vanaf ten minste 28 dagen vóór de behandeling met avelumab, tijdens de volledige behandeling en tot ten minste 60 dagen na de behandeling.

- Patiënten met een bekende voorgeschiedenis van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of met acquired immunodeficiency-syndroom (AIDS) die op stabiele wijze onder controle is met antiretrovirale therapie, of patiënten die positief testen op hepatitis, kunnen in aanmerking komen voor behandeling en zullen elk afzonderlijk in overweging worden genomen na evaluatie middels medische analyse.

### **Exclusiecriteria**

Patiënten kunnen **niet** aan dit Compassionate Use Programma deelnemen indien ze aan één of meer van de volgende criteria voldoen (patiënten kunnen toch nog in aanmerking komen, maar dit dient voor elk van hen afzonderlijk geëvalueerd te worden)

- De patiënt heeft hersenmetastasen (tenzij alle bekende laesies behandeld werden met radiotherapie of stereotactische chirurgie EN er geen duidelijke klinische of radiologische tekenen van progressie zijn waargenomen in de hersenen gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan de behandeling met avelumab). De patiënten moeten het gebruik van steroïden hebben stopgezet of een stabiele of afnemende dosis gebruiken van < 10 mg prednison per dag (of equivalent).
- De patiënt heeft eerder een orgaantransplantatie ondergaan, of een allogene stamceltransplantatie, met uitzondering van patiënten die al minstens 3 jaar lang geen behandeling met immunosuppressiva meer hebben.
- De patiënt heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor behandeling met systemische immunosuppressiva nodig is.
- De patiënt heeft bekende ernstige overgevoelighedsreacties op monoklonale antilichamen (graad  $\geq 3$  volgens NCI-CTCAE, versie 4.03), een voorgeschiedenis van anafylaxie, of astma die niet onder controle is (d.w.z. 3 of meer kenmerken van astma die gedeeltelijk onder controle zijn).
- De patiënt heeft een klinisch significante (d.w.z. actieve) cardiovasculaire ziekte: cerebrovasculair accident/beroerte (< 6 maanden vóór behandeling), myocardinfarct (< 6 maanden vóór behandeling), instabiele angina pectoris, congestief hartfalen (klasse  $\geq$  II volgens de classificatie van de New York Heart Association) of ernstige hartritmestoornissen waarvoor medicatie nodig is.
- De patiënt heeft persistente toxiciteit die verband houdt met eerdere behandeling (NCI-CTCAE v. 4.03 graad > 2); echter, alopecie, sensorische neuropathie van graad > 2, of andere graad > 2 die geen veiligheidsrisico inhouden volgens het oordeel van de arts; zijn aanvaardbaar.
- De patiënte is zwanger of geeft borstvoeding.
- De patiënt heeft een andere significante ziekte (zoals ongecontroleerde astma, colitis, inflammatoire darmziekte, pneumonitis, longfibrose of geestelijke aandoeningen waaronder

	<p>recente (in het voorbije jaar) of actieve suïcidale ideatie of daden) die, naar mening van de arts, ervoor zou kunnen zorgen dat de patiënt de behandeling niet verdraagt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De patiënt heeft een psychiatrische aandoening die het begrijpen of ondertekenen van de geïnformeerde toestemming zou verhinderen.</li> <li>- De patiënt werd eerder behandeld met een anti-PD-L1- of anti-PD-1-middel voor een ziekte; met uitzondering van bepaalde gevallen waarbij de patiënt erna met chemotherapie werd behandeld, wat per geval afzonderlijk overwogen dient te worden op basis van medische analyse.</li> <li>- De patiënt werd gevaccineerd met een levend vaccin in de 4 weken vóór de eerste toediening avelumab.</li> </ul>
Looptijd	<p>Het programma gaat van start zodra alle voorbereidingen klaar zijn.</p> <p>Het programma zal worden voortgezet totdat het geneesmiddel effectief op de markt beschikbaar is voor patiënten of totdat, afhankelijk van wat zich eerst voordoet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. naar het klinisch oordeel van de behandelende arts, de patiënt niet langer voordeel heeft bij verderzetting van de behandeling;</li> <li>ii. terugbetaling wordt geweigerd of de terugbetalingsaanvraag, in de loop van de procedure, wordt ingetrokken door het bedrijf of beëindigd door de bevoegde instanties.</li> </ol>
Distributievoorwaarden	<p>De volgende procedures dienen gevolgd te worden voor aflevering van het geneesmiddel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De aanvraag door de behandelende arts voor een voorziening van avelumab voor één enkele patiënt. Dit formulier wordt elektronisch ingevuld op de My Access-website.</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center; margin: 10px 0;"> <p><b>My Access-website</b></p> <p><a href="https://myaccessprograms.parexel.com/avelumab">https://myaccessprograms.parexel.com/avelumab</a></p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verklaring van de behandelende arts. Het Physician Declaration Form (aangifteformulier voor de voorschrijvende arts) wordt ondertekend door de arts die de aanvraag doet en terugbezorgd aan de verantwoordelijke arts.</li> <li>- Formulier voor geïnformeerde toestemming. De patiënt dient in te stemmen met deelname aan het compassionate use-programma en moet een schriftelijke geïnformeerde toestemming ondertekenen.</li> <li>- Na ontvangst van de aanvraag en evaluatie van de patiëntencasus, verleent de verantwoordelijke arts zijn/haar advies aangaande de toelaatbaarheid van de patiënt, daarbij ook in overweging nemend of de patiënt niet kan worden opgenomen in een lopend klinisch onderzoek in België. De verantwoordelijke arts geeft binnen de twee weken zijn/haar gemotiveerd advies aan Merck nv/sa.</li> <li>- Merck nv/sa zal voor elke patiënt een goedkeuring voor toegang tot de behandeling naar de behandelende arts opsturen of, indien van toepassing, uitleggen waarom de patiënt niet in aanmerking komt.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- In dit programma van Merck nv/sa wordt avelumab enkel ter beschikking gesteld van de behandelende arts indien de verantwoordelijke arts zijn/haar goedkeuring verleent.</li> <li>- Avelumab zal binnen de twee weken na goedkeuring van de aanvraag geleverd worden in de ziekenhuisapotheek.</li> </ul>																				
Verantwoordelijke	<p><b>Verantwoordelijke</b> Vijay Kasturi, M.D. Sr. Medical Director &amp; Global Medical Affairs Lead - Avelumab &amp; Genitourinary Cancer Portfolio Healthcare business of Merck KGaA, Darmstadt, Duitsland EMD Serono Inc.   1 Technology PI   Rockland, MA 02370 Kantoor: +1.781.681.2737 Gsm: +1.781.738.5679 E-mail: <a href="mailto:vijay.kasturi@emdserono.com">vijay.kasturi@emdserono.com</a></p> <p><b>Verantwoordelijke arts</b> Dr. Danny D'Hulster Medical Director Pfizer nv/sa Pleinlaan 17 Boulevard de la Plaine 1050 Brussel, Belgium Mobile: +32 472 90 11 41 E-mail: <a href="mailto:danny.dhulster@pfizer.com">danny.dhulster@pfizer.com</a></p>																				
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Alle niet-gebruikte geneesmiddel moet aan Merck nv/sa worden terugbezorgd of moet op een daarvoor geschikte locatie worden vernietigd, en dit zo snel mogelijk nadat de patiënt de deelname aan het Compassionate Use Programma heeft stopgezet. De medicatie die in het kader van een Compassionate Use Programma wordt afgeleverd na een individuele aanvraag voor een patiënt, mag uitsluitend voor die welbepaalde patiënt worden gebruikt.</p>																				
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>Bijwerkingen die tijdens behandeling met avelumab worden waargenomen, dienen te worden gemeld via:</p> <p><a href="mailto:drug.safety.benelux@merckgroup.com">drug.safety.benelux@merckgroup.com</a></p> <p>OF</p> <p>Faxnummer: +32 (0)2 6879120</p> <table border="1" data-bbox="295 1664 1370 2089"> <thead> <tr> <th>Frequentie</th> <th>Bijwerkingen van het geneesmiddel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b></td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Anemie</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Lymfopenie</td> </tr> <tr> <td>Soms</td> <td>Trombocytopenie, eosinofilie<sup>§</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Immuunsysteemaandoeningen</b></td> </tr> <tr> <td>Soms</td> <td>Geneesmiddelenovergevoeligheid, anafylactische reactie door overgevoeligheid, type I-overgevoeligheid</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Endocriene aandoeningen</b></td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Hypothyreoïdie*</td> </tr> <tr> <td>Soms</td> <td>Bijnierinsufficiëntie*, hyperthyreoïdie*, thyreoïditis*, auto-immuunthyreoïditis*, acute bijnierschorsinsufficiëntie*, auto-</td> </tr> </tbody> </table>	Frequentie	Bijwerkingen van het geneesmiddel	<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		Zeer vaak	Anemie	Vaak	Lymfopenie	Soms	Trombocytopenie, eosinofilie <sup>§</sup>	<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		Soms	Geneesmiddelenovergevoeligheid, anafylactische reactie door overgevoeligheid, type I-overgevoeligheid	<b>Endocriene aandoeningen</b>		Vaak	Hypothyreoïdie*	Soms	Bijnierinsufficiëntie*, hyperthyreoïdie*, thyreoïditis*, auto-immuunthyreoïditis*, acute bijnierschorsinsufficiëntie*, auto-
Frequentie	Bijwerkingen van het geneesmiddel																				
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>																					
Zeer vaak	Anemie																				
Vaak	Lymfopenie																				
Soms	Trombocytopenie, eosinofilie <sup>§</sup>																				
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>																					
Soms	Geneesmiddelenovergevoeligheid, anafylactische reactie door overgevoeligheid, type I-overgevoeligheid																				
<b>Endocriene aandoeningen</b>																					
Vaak	Hypothyreoïdie*																				
Soms	Bijnierinsufficiëntie*, hyperthyreoïdie*, thyreoïditis*, auto-immuunthyreoïditis*, acute bijnierschorsinsufficiëntie*, auto-																				

	immuunhypothyreoïdie*, hypopituitarisme*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Verminderde eetlust
Soms	Diabetes mellitus*, diabetes mellitus type 1*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid, perifere neuropathie
Soms	Guillain-Barré-syndroom*
<b>Oogaandoeningen</b>	
Soms	Uveïtis*
<b>Hartaandoeningen</b>	
Zelden	Myocarditis*
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypertensie, hypotensie
Soms	Opvliegers
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoest, dyspneu
Vaak	Pneumonitis*
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Misselijkheid, diarree, constipatie, braken, buikpijn
Vaak	Droge mond
Soms	Colitis*, auto-immuuncolitis*, enterocolitis*, ileus
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms	Auto-immuunhepatitis*, acuut leverfalen*, leverfalen*, hepatitis*
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Uitslag*, pruritus*, maculopapuleuze uitslag*, droge huid
Soms	Jeukende uitslag*, erytheem*, gegeneraliseerd exantheem*, psoriasis*, erythematuze uitslag*, maculair exantheem*, papuleus exantheem*, dermatitis exfoliativa*, erythema multiforme*, pemfigoid*, gegeneraliseerde jeuk*, eczeem, dermatitis
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Rugpijn, artralgie
Vaak	Myalgie
Soms	Myositis*
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Soms	Tubulo-interstitiële nefritis*
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Vermoeidheid, pyrexie, perifeer oedeem
Vaak	Asthenie, koude rillingen, griepachtige ziekte
Soms	Systemisch inflammatoir responssyndroom*
<b>Onderzoeken</b>	
Zeer vaak	Gewichtsverlies
Vaak	Verhoogde gamma-GT, verhoogde alkalische fosfatase in bloed, verhoogde amylase, verhoogde lipase, verhoogde creatinine in bloed
Soms	Verhoogde alanine-aminotransferase (ALAT)*, verhoogde aspartaataminotransferase (ASAT)*, verhoogde creatinefosfokinase in bloed*, verhoogde transaminase*
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
Zeer vaak	Infusiegerelateerde reactie