

Summarized Information_English

Product Name	Tremelimumab 20 mg/mL solution for IV infusion in combination with the commercially available and reimbursed Durvalumab
Active substance	Tremelimumab in combination with the commercially available and reimbursed Durvalumab
Indication and conditions of use	<p>The Indication for the Compassionate Use program is the first-line treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.</p> <p>On Day 1 of Cycle 1, tremelimumab will be administered first followed by durvalumab 1 hour later. Tremelimumab will be given once on Day 1 of Cycle 1. Durvalumab monotherapy is then given Q4W.</p> <p><u>Durvalumab</u> is available as an IV solution for infusion with a formulation concentration of 150 mg/mL. The recommended dose of durvalumab is 1500 mg for patients weighing more than 30 kg. Durvalumab will be administered using an IV bag containing 0.9% (w/v) saline or 5% (w/v) dextrose with a final durvalumab concentration ranging from 1 to 20 mg/mL and will be delivered through an IV administration set with a 0.2-0.22 µm filter.</p> <p>If the patient's weight falls to 30 kg or below, weight-based dosing at 20 mg/kg will be administered using the same method as described above.</p> <p>The standard infusion time is 1 hour (± 5 minutes). If a planned infusion is missed, administer durvalumab as soon as possible.</p> <p><u>Tremelimumab</u> is available as a 25-mg IV vial solution for infusion after dilution with a formulation concentration of 20 mg/mL. The recommended dose of tremelimumab is 300 mg. Tremelimumab will be administered using an IV bag containing 0.9% (w/v) saline or 5% (w/v) dextrose with a final tremelimumab concentration ranging from 0.10 to 10 mg/mL and will be delivered through an IV administration set with a 0.2-0.22 µm filter.</p> <p>If the patient's weight falls to 30 kg or below, weight-based dosing at 4 mg/kg will be administered.</p> <p>The standard infusion time is 1 hour (± 5 minutes). If a planned infusion is missed, administer tremelimumab as soon as possible.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <p>Patients must meet all of the following clinical criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The patient is not eligible for a clinical trial running with durvalumab and tremelimumab and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. 2. The patient is not eligible for treatment or cannot be treated satisfactorily with alternative therapy commercially available in Belgium AND reimbursed for the concerned condition, in

	<p>accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Age 18 years and over at the time of screening. 4. Body weight over 30 kg. 5. Confirmed HCC based on histopathological findings from tumour tissues or radiological findings. 6. Must not have received prior systemic therapy for HCC. 7. Must not be eligible for locoregional therapy for resectable HCC. For patients who progressed after locoregional therapy for HCC, locoregional therapy must have been completed at least 28 days before the baseline scan for the programme. 8. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B (that is not eligible for locoregional therapy) or stage C. 9. Child-Pugh Score Class A or B 7/8. 10. Patients with HBV infection, characterised by positive hepatitis B surface antigen (HBsAg) and/or hepatitis B core antibodies (anti-HBcAb) with detectable HBV deoxyribonucleic acid (DNA) (≥ 10 IU/mL or above the limit of detection per local or central lab standard), must be treated with antiviral therapy, as per institutional practice to ensure adequate viral suppression (HBV DNA < 2000 IU/mL) before enrolment. Patients must remain on antiviral therapy for the duration of their participation in the EAP and for 6 months after the last dose of EAP medication. Patients who test positive for anti-hepatitis B core (HBc) with undetectable HBV DNA (< 10 IU/mL or under the limit of detection per local or central lab standard) do not require anti-viral therapy before enrolment. These participants will be tested at every cycle to monitor HBV DNA levels and initiate anti-viral therapy if HBV DNA is detected (≥ 10 IU/mL or above the limit of detection per local or central lab standard). HBV DNA detectable patients must initiate and remain on anti-viral therapy for time they are in the EAP and for 6 months after the last dose of EAP medication. 11. Patients with HCV infection must have confirmed diagnosis of HCV characterised by the presence of detectable HCV ribonucleic acid (RNA) or anti-HCV antibody upon enrolment (management of this disease is per local institutional practice). 12. At least 1 measurable lesion, not previously irradiated, that can be accurately measured at baseline ≥ 10 mm in the longest diameter (except lymph nodes, which must have as short axis ≥ 15 mm) with computerised tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), and that is suitable for accurate repeated measurements as per RECIST 1.1 guidelines. A lesion which progressed after previous ablation or transarterial chemoembolization (TACE) could be measurable if it meets these criteria. 13. Adequate organ and marrow function, as defined below. Criteria "a", "b", "c", and "f" cannot be met with transfusions, infusions, or growth factor support administered within 14 days of starting the first dose of EAP treatment.
--	--

	<ol style="list-style-type: none"> a. Haemoglobin ≥ 9 g/dL b. Absolute neutrophil count $\geq 1000/\mu\text{L}$ c. Platelet count $\geq 75,000/\mu\text{L}$ d. Total bilirubin (TBL) ≤ 2.0 x upper limit of normal (ULN) e. AST and ALT ≤ 5xULN f. Albumin ≥ 2.8 g/dL g. International normalised ratio (INR) ≤ 1.6. Note: INR prolongation due to anticoagulants for prophylaxis (e.g., atrial fibrillation) in patients without liver cirrhosis could be exception. h. Calculated creatinine clearance ≥ 50 mL/minute as determined by Cockcroft-Gault (using actual body weight) or 24-hour urine creatinine clearance <ol style="list-style-type: none"> 14. Evidence of post-menopausal status or negative urinary or serum pregnancy test for female pre-menopausal patients. 15. Must have a life expectancy of at least 12 weeks. 16. Willing and able to comply with the protocol for the duration of the EAP including undergoing treatment and scheduled visits and examination including follow up. 17. Able to provide written informed consent and any locally-required authorisation (e.g., Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPAA] in the United States [US], European Union [EU] Data Privacy Directive in the EU) obtained from the patient/legal representative before performing any protocol-related procedures, including screening evaluations. <p><u>Exclusion criteria</u></p> <p>Patients meeting any of the following criteria are not eligible for the program:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Concurrent enrolment in a clinical study unless it is an observational (non-interventional) clinical study or during the follow-up period of an interventional study. 2. Have received an investigational product within 28 days before the first dose of EAP treatment. 3. Any unresolved toxicity National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) Grade ≥ 2 from previous anticancer therapy except alopecia, vitiligo, and the laboratory values defined in the inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Patients with Grade ≥ 2 neuropathy will be evaluated on a case-by-case basis after consultation with the Treating Physician. - Patients with irreversible toxicity not reasonably expected to be exacerbated by treatment with durvalumab or tremelimumab may be included only after consultation with the Treating Physician. 4. Any concurrent chemotherapy, study drug, or biologic or hormonal therapy for cancer treatment. Concurrent use of
--	--

	<p>hormonal therapy for non-cancer-related conditions (e.g., hormone replacement therapy) is acceptable.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Known allergy or hypersensitivity to any of the EAP treatments or any of the EAP treatment excipients. 6. Child-Pugh Score Class B9 or C. 7. Radiotherapy treatment to more than 30% of the bone marrow or with a wide field of radiation within 28 days of the first dose of EAP treatments. 8. Major surgical procedure (as defined by the Treating Physician) within 28 days before the first dose of EAP treatment. Note: local surgery of isolated lesions for palliative intent is acceptable. 9. History of allogenic organ transplantation (e.g., liver transplant). 10. History of hepatic encephalopathy within the past 12 months or requirement for medications to prevent or control encephalopathy (e.g., no lactulose, rifaximin, etc if used for purposes of hepatic encephalopathy). 11. Clinically meaningful ascites, defined as any ascites requiring non-pharmacologic intervention (e.g., paracentesis) to maintain symptomatic control, within 6 months before the first EAP treatment dose. Patients on stable doses of diuretics for ascites for ≥ 2 months are eligible. 12. Patients with main portal vein thrombosis (i.e., thrombosis in the main trunk of the portal vein, with or without blood flow) on baseline imaging for Child-Pugh Class B7 or B8 patients. 13. Evidence of acute main trunk portal vein thrombosis for Child-Pugh Class A patients defined by: <ol style="list-style-type: none"> (a) Main portal vein thrombosis with an onset of < 4 weeks before enrolment, or (b) Absence of collateral veins on imaging, or (c) < 6 weeks since the onset of symptoms related to portal hypertension (eg, new onset of ascites, new gastro-oesophageal varices) before enrolment. 14. Active or previously documented GI bleeding (e.g., oesophageal varices or ulcer bleeding) within 12 months. (Note: for patients with history of GI bleeding for >12 months or assessed as high risk for oesophageal variceal by the Treating Physician, adequate endoscopic therapy according to institutional standards is required). 15. Patient currently exhibits symptomatic or uncontrolled hypertension defined as diastolic blood pressure >90 mmHg or systolic blood pressure >140 mmHg. 16. Any condition interfering with swallowing pills, or other contraindication to oral therapy, or uncontrolled diarrhoea. 17. Active or previously documented autoimmune or inflammatory disorders (including inflammatory bowel disease [e.g., colitis or Crohn's disease], diverticulitis [except for diverticulosis], systemic lupus erythematosus, Sarcoidosis syndrome, or
--	--

	<p>Wegener syndrome [granulomatosis with polyangiitis, Graves' disease, rheumatoid arthritis, hypophysitis, uveitis, etc]). Patients without active disease in the last 5 years are excluded unless discussed with the Treating Physician and considered appropriate for EAP participation. The following are exception to this criterion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients with vitiligo or alopecia - Patients with hypothyroidism (e.g., following Hashimoto syndrome) stable on hormone replacement - Any chronic skin condition that does not require systemic therapy - Patients with celiac disease controlled by diet alone <p>18. Patients co-infected with HBV and HCV, or co-infected with HBV and hepatitis D virus (HDV). HBV positive (presence of HbsAg and/or anti-HBcAb with detectable HBV DNA); HCV positive (presence of anti-HCV antibodies); HDV positive (presence of anti-HDV antibodies).</p> <p>19. Uncontrolled intercurrent illness, including but not limited to, ongoing or active infection, symptomatic congestive heart failure, uncontrolled hypertension, unstable angina pectoris, cardiac arrhythmia, interstitial lung disease (ILD), serious chronic GI conditions associated with diarrhoea, inferior vena cava thrombosis, or psychiatric illness/social situations that would limit compliance with EAP requirement, substantially increase the risk of incurring AEs, or compromise the ability of the patient to give written informed consent.</p> <p>20. History of another primary malignancy except for:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malignancy treated with curative intent and with known active disease ≥ 5 years before the first dose of EAP treatment and of low potential risk for recurrence - Patients with a history of prostate cancer of stage <T2cN0M0 without biochemical recurrence or progression and who, in the opinion of the Treating Physician are not deemed to require active intervention - Adequately treated non-melanoma skin cancer or lentigo maligna without evidence of disease - Adequately treated carcinoma in situ without evidence of disease <p>21. History of leptomeningeal carcinomatosis.</p> <p>22. History of, or current, brain metastases or spinal cord compression. Patients with suspected brain metastases at screening should have an MRI (preferred) or CT, each preferably with IV contrast of the brain before EAP entry.</p> <p>23. Known fibrolamellar HCC, sarcomatoid HCC, or mixed cholangiocarcinoma and HCC.</p> <p>24. History of active primary immunodeficiency.</p> <p>25. Active infection including tuberculosis (TB) (clinical evaluation that includes clinical history, physical examination and</p>
--	--

	<p>radiographic findings, and TB testing in line with local practice), or human immunodeficiency virus (HIV; positive HIV 1/2 antibodies).</p> <p>26. Current or prior use of immunosuppressive medication within 14 days before the first dose of EAP treatment. The following are exceptions to this criterion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intranasal, inhaled, topical steroids, or local steroid injections (e.g., intra-articular injection) - Systemic corticosteroids at physiologic doses not to exceed 10 mg/day of prednisone or its equivalent - Steroids as pre-medication for hypersensitivity reactions (e.g., CT scan pre-medication) <p>27. Receipt of live attenuated vaccine within 30 days before the first dose of EAP treatment. Note: patients, if enrolled, should not receive live vaccine while receiving EAP treatments, and up to 30 days after the last dose of EAP treatment.</p> <p>28. Female patients who are pregnant or breastfeeding, or male or female patients of reproductive potential who are not willing to employ effective birth control from screening to 180 days after the last dose of durvalumab+tremelimumab or 90 days after the last dose of durvalumab monotherapy. Not engaging in sexual activity, as per the patient's preferred and usual lifestyle, for the total duration of the treatment and washout periods is an acceptable practice.</p> <p>29. Previous randomisation or treatment in a previous durvalumab and/or tremelimumab clinical study regardless of treatment arm assignment.</p> <p>30. Patients who have received anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-CTLA-4 before the first dose of EAP treatment.</p> <p>31. Patient has any condition that, in the opinion of the Treating Physician would interfere with the evaluation of the programme drug or interpretation of patient safety.</p> <p>Handling of the Request:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The treating physician will check ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the program. - The motivated request (respect of unmet medical need definition) by the treating physician for an individual patient supply of Tremelimumab, will be sent to the responsible physician (in writing or by an electronic way). The Responsible Physician should provide his approval in a timely manner, preferably within 3 working days of receiving the written request from the treating physician. Durvalumab is reimbursed in Belgium since the 1st of March 2023, as from this date, durvalumab is not provided via this program as the supply of durvalumab is switched to the commercial supply and normal reimbursement process of IMFINZI (durvalumab) is applicable.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - The responsible physician will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of treating physician to enrol this patient. In case of positive advice, the responsible physician will send its agreement to the responsible of the program who will make Tremelimumab available to the patient through the pharmacist and/or the treating physician. As soon as the request is approved by the Responsible Physician, the treating physician will be informed that the patient is approved, and he/she will confirm the ordering of the Tremelimumab to AstraZeneca's designee, Clinigen Group, who are managing the administrative aspects of the CUP. Durvalumab is reimbursed in Belgium since the 1st of March 2023, as from this date, durvalumab is not provided via this program as the supply of durvalumab is switched to the commercial supply and normal reimbursement process of IMFINZI (durvalumab) is applicable. - The treating physician completes and submits a Patient Access Form to managedaccess@clinigengroup.com. The medication will typically be delivered to the hospital pharmacy within 7-10 working days. - Clinigen is the CUP service provider of AstraZeneca to provide and distribute Tremelimumab within the CUP as permitted under EU / local regulations. Clinigen provides the portal "Cliniport" to register any patient request for Tremelimumab treatment submitted by licensed treating physicians. Clinigen guides the treating physician through the process of review and access to Tremelimumab. - The initiation and conduct of the treatment with Tremelimumab in combination with the commercially available and reimbursed Durvalumab for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician.
Duration of the program	<p>Tremelimumab will be provided free of charge by AstraZeneca on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the starting date of the Compassionate Use Program on the 12th September 2022 until until tremelimumab will be commercially available in Belgium in first line treatment for patients with unresectable HCC and reimbursement procedure in the indication as per local regulations in Belgium has ended, provided that there is an unmet medical need.</p> <p>Note regarding the end of the program: The program has to end at the latest at the moment the medicinal product is commercially available in Belgium for the indication of the program unless the medicinal product is commercially available in another indication and the reimbursement procedure for the indication of the program is ongoing. In this case the program has to stop when the reimbursement procedure has ended (regardless of its outcome) or reimbursement dossier has been withdrawn. At the moment the program ends patients who are included in the program should switch to the commercially available medicinal product. If the medicinal product is not commercially available in the indication of the program in Belgium the applicant will continue to provide the medicinal product following the modalities of the closed program unless the competent authority has decided otherwise because of scientific reasons. For the assessment of the unmet medical need only treatments that are commercially available and reimbursed in Belgium are taken into account.</p>

	<p>On 30 January 2023, the EMA granted an extension to durvalumab (IMFINZI) existing indications. This new indication for durvalumab is reimbursed in Belgium since the 1st of March 2023. As from this date, durvalumab is not provided via this program as the supply of durvalumab is switched to the commercial supply and normal reimbursement process of IMFINZI (durvalumab) is applicable.</p>
Conditions of distribution	<p>As soon as the request is approved by the Responsible Physician, the treating physician will be informed that the patient is approved and he/she will confirm the ordering of the Tremelimumab to AstraZeneca through their partner, Clinigen Group, who will manage the distribution of Tremelimumab to site.</p> <p>Durvalumab is reimbursed in Belgium since the 1st of March 2023, as from this date, durvalumab is not provided via this program as the supply of durvalumab is switched to the commercial supply and normal reimbursement process of IMFINZI (durvalumab) is applicable. The medication will be delivered to the hospital pharmacy within 7-10 working days. The physician will be responsible for the administration/dispensing of Durvalumab and Tremelimumab to the patient in a hospital/clinical setting.</p>
Responsible of the program	<p>AstraZeneca AB, 151 85, Södertälje, Sweden</p> <p>Local contact: AstraZeneca NV/SA Alfons Gossetlaan 40 bus 201 Groot-Bijgaarden, 1702 Belgium +32 (0)2 370 48 11</p> <p>For questions related to the drug supply: Clinigen Group Customer Services Tel: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 Email: managedaccess@clinigengroup.com</p>
Modalities for the disposal	<p>The medication delivered for an individual patient request in the context of a Compassionate Use Program can only be used for that particular patient. The physician is responsible for destruction of the unused material.</p>
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>The Treating Physician is responsible for reporting directly to the responsible physician of this Medical Need Program and to AstraZeneca and/or local authorities in accordance with local regulations as soon as the Treating Physician becomes aware of a safety event or special situation. AstraZeneca will supply an appropriate form specific to Belgium with instructions together with the IMP.</p> <p>Local Patient Safety Unit of Sponsor: Alfons Gossetlaan 40 bus 201 1702 Groot-Bijgaarden Belgium +32 (0)2 370 41 21 PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com</p> <p>If any SAE occurs during the program, the Treating Physician will inform the appropriate AstraZeneca representatives within 1 day (i.e.,</p>

	<p>immediately and no later than 24 hours) after he/she becomes aware of the event.</p> <p>For fatal or life-threatening SAEs, where important or relevant information is missing, active follow up is undertaken immediately. The Treating Physician will inform AstraZeneca representatives of any follow up information on a previously reported SAE within 1 day (i.e., immediately and no later than 24 hours) after he/she becomes aware of this event).</p> <p><u>Summary of Safety Profile:</u></p> <p>Possible side effects and risks linked with durvalumab and tremelimumab</p> <p>A lot of the side effects seen with durvalumab and tremelimumab are mild to moderate. However, some side effects can be very serious and life-threatening and may even result in death. Some side effects do not need treatment, while others generally get better with treatment. Some patients may need to delay doses of durvalumab and tremelimumab to allow the side effects to get better. The most important possible side effects, which are listed below, may occur because of the way durvalumab and tremelimumab work on the immune system, and they have been seen in patients treated with the 2 drugs either when given alone or when given together in clinical studies. Side effects like these have also been seen in clinical studies with other drugs that are similar to durvalumab and tremelimumab. Management of these side effects may require the administration of drugs such as steroids or other agents that can affect your immune system and reduce inflammation. The types of side effects seen with the two drugs given together and when durvalumab is given alone are very similar. However, the chances of developing many, but not all, of the side effects and the severity of the effect appear to be greater when the drugs are given together compared to when durvalumab is given on its own. The side effects listed here represent the highest frequency between the treatment arms.</p> <p>Very common side effects (those which affect more than 1 in 10 patients treated):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoea • Abdominal pain: which is pain anywhere in your belly from your ribs to your pelvis • Rash/dry itchy skin • Build-up of fluid causing swelling in the legs • Upper respiratory tract infection: which is an infection in your nose, throat, and upper airways including your pharynx, larynx, and bronchi • Cough
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Fever • Change in laboratory test results for liver function: Increases in the blood level of substances called enzymes found within your liver cells may occur. The enzyme changes are unlikely to make you feel unwell. However, if these blood enzyme levels become very high, your doctor may need to stop the program treatment. • Low thyroid function (hypothyroidism): This is when the thyroid gland produces less thyroid hormone than it should which causes the metabolism to run too slowly. Symptoms may include, but are not limited to, tiredness (fatigue), increased sensitivity to cold, constipation, dry skin, unexplained weight gain, puffy face, muscle weakness, slow heart rate, thinning hair, impaired memory. The condition can be treated with a replacement thyroid hormone. <p>Common side effects (which affect between 1 in 100 and 1 in 10 patients treated):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inflamed lungs (pneumonitis): Symptoms may include, but are not limited to, a new or worsening cough and shortness of breath possibly with fever. • Pneumonia: swelling (inflammation) in the tissue in one or both lungs usually caused by a (bacterial) infection • High thyroid function (hyperthyroidism): This is when the thyroid gland produces too much thyroid hormone. Symptoms include anxiety or nervousness, weight loss, frequent and loose bowel movements, breathlessness, feeling hot, and possibly having heart palpitations. Depending on how severe the symptoms are, they may be monitored, or treated or a medicine may be given that stops (blocks) the thyroid hormone from working. • Abnormal kidney function tests: This may be because of increased levels of a protein called creatinine in the blood (creatinine measures kidney function) but the person does not have any symptoms or does not feel unwell. • Infusion-related reactions: These are reactions that can occur during or after the infusion of drug(s). The reaction may cause fever or chills and a change in blood pressure or difficulty in breathing, which might be serious. Tell your doctor right away if you experience any of these symptoms
--	--

	<p>even if it has been several days after the infusion has been completed.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inflamed intestine (colitis). Symptoms may include abdominal pain and diarrhoea with or without blood. Fever may be present. It may require you to receive additional fluids. If left untreated, this may uncommonly lead to a tear in the wall of the intestine, which can be serious and life threatening (intestinal perforation). Tell your doctor right away if you have any of these symptoms. • Increased levels of enzymes called amylase and lipase in the pancreas: These enzymes are markers of how your pancreas is working. • Inflamed pancreas (pancreatitis): Usually causes symptoms of persistent upper abdominal pain (sometimes made worse by eating and drinking), nausea, vomiting and general weakness. Pancreatitis usually settles with simple measures, but it can be a serious condition and can be fatal. Tell your doctor immediately if you develop any of these symptoms. • Inflamed liver (hepatitis): Signs and symptoms of this include yellowing of the skin or whites of the eyes, dark coloured urine, severe nausea and vomiting, pain in the upper right side of your abdomen, itchy skin, not feeling hungry, and bleeding or bruising more easily than normal. • Decreased levels of hormones produced by the adrenal glands in the kidneys (adrenal insufficiency): This may cause stomach pains, vomiting, muscle weakness and tiredness (fatigue), depression, low blood pressure, weight loss, kidney problems, and changes in mood and personality. This event can occur commonly in patients who receive a combination of durvalumab and tremelimumab but has been reported uncommonly in patients who received durvalumab on its own. These complications may be permanent and may require hormone replacement treatment. • Pain in muscles and joints (myalgia) • Teeth infection or infected soft tissue in the mouth (dental and oral soft tissue infections) • Flu (influenza)
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Hoarse voice • Pain when you pee (painful urination) • Night sweats • Fungal infection in the mouth (oral thrush) • Inflamed skin (dermatitis) • Inflamed thyroid gland (thyroiditis) <p>Uncommon side effects (which affect between 1 in 1000 and 1 in 100 patients treated):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type 1 diabetes (diabetes mellitus) which may cause increased levels of glucose in the blood (hyperglycemia): Symptoms may include weight loss, wanting to pee more often (increased urination), feeling more thirsty and hungry. Type 1 diabetes will need insulin to be injected into your body. Tell your doctor right away if you have any of these symptoms. • Inflamed kidneys • Scarring of lung tissue (interstitial lung disease) • Tear in the large intestines (large intestinal perforation) • Inflamed muscles or associated tissues, such as blood vessels that supply the muscles (myositis). Symptoms can include muscle weakness and aches, feeling tired when standing or walking, muscle pain and soreness that does not get better after a few weeks. • Inflamed heart muscle (myocarditis). Symptoms can include chest pain, rapid or abnormal heartbeat, shortness of breath and swollen legs. Tell your doctor right away if you experience any of these symptoms. • Weakness of the muscles (myasthenia gravis): Symptoms can include unusual weakness of legs, arms, or face, or numbness or tingling in hands or feet. In rare situations, there is the potential for the inflammation of the nervous system to be severe and cause damage to the nerve cells or breakdown in the communication between nerves and muscles. Tell your doctor right away if you have problems swallowing, or if you start to feel weak very quickly and you are having trouble breathing.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Underactive function of the pituitary gland (hypopituitarism): Hypopituitarism refers to decreased output of hormones from the pituitary gland in the brain and may be caused by an inflamed pituitary gland (hypophysitis). Symptoms may include headaches, thirstiness, and trouble seeing or double vision, or irregular periods in women. These complications may be permanent and may require hormone replacement treatment. • Blistering and break down of the skin, mouth, and other mucous membranes (called pemphigoid). • Several muscles or associated tissues are inflamed, such as blood vessels that supply the muscles (polymyositis). Symptoms can include muscle weakness and aches, feeling tired when standing or walking, muscle pain and soreness that does not get better after a few weeks. <p>Rare side effects (affects between 1 in 10,000 and 1 in 1,000 patients treated)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tear in the intestines (intestinal perforation) • Swelling of the brain (encephalitis) • Imbalance in body fluids and electrolytes (diabetes insipidus) • Decreased levels of cells that help your blood clot (immune thrombocytopenia) <p>In addition to these side effects, frequently reported side effects include fatigue, nausea and vomiting, and loss of appetite.</p>
--	---

Informations résumées_Français

Nom du médicament	Solution de trémélimumab à 20 mg/ml pour perfusion IV en association au durvalumab commercialisé et remboursé
Nom de la substance active	Trémélimumab en association au durvalumab commercialisé et remboursé
Indication et conditions d'utilisation	<p>L'indication du programme d'usage compassionnel est le traitement de première intention chez les patients présentant un carcinome hépatocellulaire non résécable.</p> <p>Au jour 1 du cycle 1, le trémélimumab sera administré en premier, suivi du durvalumab 1 heure plus tard. Le trémélimumab sera administré une fois le jour 1 du cycle 1. Le durvalumab en monothérapie est ensuite administré toutes les 4 semaines (Q4W).</p> <p><u>Le durvalumab</u> est disponible sous forme de solution IV pour perfusion avec une concentration de formulation de 150 mg/ml. La dose recommandée de durvalumab est de 1500 mg pour les patients pesant plus de 30 kg. Le durvalumab sera administré à l'aide d'une poche IV contenant une solution saline à 0,9 % (p/v) ou du dextrose à 5 % (p/v) avec une concentration finale de durvalumab comprise entre 1 et 20 mg/ml et sera administré par le biais d'un ensemble d'administration IV avec un filtre 0,2-0,22 µm.</p> <p>Si le poids du patient tombe à 30 kg ou moins, une posologie de 20 mg/kg en fonction du poids sera administrée en utilisant la même méthode que celle décrite ci-dessus.</p> <p>Le temps de perfusion standard est de 1 heure (± 5 minutes). Si une perfusion planifiée est manquée, administrer le durvalumab dès que possible.</p> <p><u>Le trémélimumab</u> est disponible sous la forme d'un flacon de 25 mg de solution IV pour perfusion après dilution avec une concentration de formulation de 20 mg/ml. La dose recommandée de trémélimumab est de 300 mg. Le trémélimumab sera administré à l'aide d'une poche IV contenant une solution saline à 0,9 % (p/v) ou du dextrose à 5 % (p/v) avec une concentration finale de trémélimumab comprise entre 0,10 et 10 mg/ml et sera administré via un ensemble d'administration IV avec un filtre 0,2-0,22 µm.</p> <p>Si le poids du patient chute à 30 kg ou moins, une posologie de 4 mg/kg en fonction du poids sera administrée.</p> <p>Le temps de perfusion standard est de 1 heure (± 5 minutes). Si une perfusion planifiée est manquée, administrer le trémélimumab dès que possible.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p>Critères d'inclusion :</p> <p>Les patients doivent répondre à tous les critères cliniques suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le/la patient(e) n'est pas éligible à un essai clinique en cours avec le durvalumab et le trémélimumab et/ou à un essai clinique en cours dans l'indication envisagée de ce programme.

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Le patient n'est pas éligible pour le traitement ou ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs commercialisés et disponibles en Belgique ET remboursés pour l'affection concernée, conformément aux directives cliniques, pour des raisons d'efficacité et/ou des questions de sécurité. 3. Âge de 18 ans ou plus au moment de la sélection. 4. Poids corporel supérieur à 30 kg. 5. CHC confirmé sur la base des résultats histopathologiques des tissus tumoraux ou des résultats radiologiques. 6. Ne doit pas avoir reçu de traitement systémique antérieur pour le CHC. 7. Ne doit pas être éligible à la thérapie locorégionale pour le CHC résécable. Pour les patients ayant présenté une progression après la thérapie locorégionale pour le CHC, la thérapie locorégionale doit avoir été terminée au moins 28 jours avant l'examen initial du programme. 8. Stade B selon le Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (non éligible à la thérapie locorégionale) ou stade C. 9. Score de Child-Pugh de classe A ou B 7/8. 10. Patients infectés par le VHB, caractérisé par un antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et/ou des anticorps anti-hépatite B (anti-HBcAb) positifs avec de l'acide désoxyribonucléique (ADN) du VHB détectable (≥ 10 UI/ml ou au-dessus de la limite de détection selon la norme du laboratoire local ou central), doivent être traités avec un traitement antiviral, conformément à la pratique institutionnelle pour assurer une suppression virale adéquate (ADN du VHB $< 2\ 000$ UI/ml) avant l'inclusion. Les patients doivent rester sous traitement antiviral pendant toute la durée de leur participation au programme d'usage compassionnel (CUP) et pendant 6 mois après la dernière dose de médicament du CUP. Les patients testés positifs pour le noyau anti-hépatite B (HBc) avec un ADN du VHB indétectable (< 10 UI/ml ou en dessous de la limite de détection selon la norme du laboratoire local ou central) n'ont pas besoin de traitement antiviral avant l'inclusion. Ces participants seront testés à chaque cycle pour surveiller les niveaux d'ADN du VHB et initier un traitement antiviral si l'ADN du VHB est détecté (≥ 10 UI/ml ou au-dessus de la limite de détection selon la norme du laboratoire local ou central). Les patients présentant de l'ADN du VHB détectable doivent commencer et poursuivre un traitement antiviral pendant la durée de leur participation au CUP et pendant 6 mois après la dernière dose de médicament du CUP. 11. Les patients infectés par le VHC doivent avoir un diagnostic confirmé de VHC caractérisé par la présence d'acide ribonucléique (ARN) ou d'anticorps anti-VHC détectables lors de l'inclusion (la prise en charge de cette maladie est conforme à la pratique institutionnelle locale). 12. Au moins 1 lésion mesurable, non irradiée auparavant, qui peut être mesurée avec précision au départ ≥ 10 mm dans le diamètre le plus long (à l'exception des ganglions lymphatiques, qui doivent avoir un axe court ≥ 15 mm) avec une tomodensitométrie (TDM) ou
--	---

	<p>une imagerie par résonance magnétique (IRM), et qui convient pour des mesures répétées précises selon les directives RECIST 1.1. Une lésion qui a progressé après une ablation antérieure ou une chimioembolisation transartérielle (CETA) pourrait être mesurable si elle répond à ces critères.</p> <p>13. Fonction adéquate des organes et de la moelle, telle que définie ci-dessous. Les critères « a », « b », « c » et « f » ne peuvent pas être satisfaits avec des transfusions, des perfusions ou un facteur de croissance administré dans les 14 jours suivant le début de la première dose de traitement du CUP.</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Hémoglobine ≥ 9 g/dl b. Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$ c. Numération plaquettaire $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$ d. Bilirubine totale (BLT) $\leq 2,0$ x limite supérieure de la normale (LSN) e. AST et ALT ≤ 5 x LSN f. Albumine $\geq 2,8$ g/dl g. Rapport international normalisé (INR) $\leq 1,6$. Remarque : l'allongement de l'INR dû aux anticoagulants pour la prophylaxie (par exemple, la fibrillation auriculaire) chez les patients sans cirrhose du foie pourrait être une exception. h. Clairance de la créatinine calculée ≥ 50 ml/minute, déterminée par Cockcroft-Gault (en utilisant le poids corporel réel) ou la clairance de la créatinine urinaire sur 24 heures <p>14. Preuves de statut post-ménopausique ou test de grossesse urinaire ou sérique négatif pour les patientes pré-ménopausées.</p> <p>15. Doit avoir une espérance de vie d'au moins 12 semaines.</p> <p>16. Volonté et capacité de se conformer au protocole pendant la durée du CUP, y compris le traitement et les visites et examens programmés, y compris le suivi.</p> <p>17. Capacité de fournir un consentement éclairé écrit et toute autorisation requise localement (par exemple, Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPAA] aux États-Unis, Union européenne [UE] Directive sur la confidentialité des données dans l'UE) obtenue auprès du patient/représentant légal avant d'effectuer toute procédure liée au protocole, y compris les évaluations de sélection.</p> <p><u>Critères d'exclusion</u></p> <p>Les patients répondant à l'un des critères suivants ne sont pas admissibles au programme :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inclusion simultanée dans une étude clinique, sauf s'il s'agit d'une étude clinique observationnelle (non interventionnelle) ou pendant la période de suivi d'une étude interventionnelle. 2. Avoir reçu un produit expérimental dans les 28 jours précédant la première dose de traitement du CUP. 3. Toute toxicité non résolue de grade ≥ 2 selon les National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Event
--	---

	<p>(CTCAE) d'un traitement anticancéreux antérieur, à l'exception de l'alopécie, du vitiligo et des valeurs de laboratoire définies dans les critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients atteints de neuropathie de grade ≥ 2 seront évalués au cas par cas après consultation avec le médecin traitant. - Les patients présentant une toxicité irréversible qui n'est pas raisonnablement susceptible d'être exacerbée par un traitement par durvalumab ou trémélimumab ne peuvent être inclus qu'après consultation avec le médecin traitant. <ol style="list-style-type: none"> 4. Toute chimiothérapie concomitante, médicament d'étude ou thérapie biologique ou hormonale pour le traitement du cancer. L'utilisation concomitante d'une hormonothérapie pour des affections non liées au cancer (par exemple, l'hormonothérapie substitutive) est acceptable. 5. Allergie ou hypersensibilité connue à l'un des traitements du CUP ou à l'un des excipients de traitement du CUP. 6. Score de Child-Pugh de classe B9 ou C. 7. Traitement de radiothérapie sur plus de 30 % de la moelle osseuse ou avec un large champ de rayonnement dans les jours suivant la première dose de traitements du CUP. 8. Intervention chirurgicale majeure (telle que définie par le médecin traitant) dans un délai de 28 jours avant la première dose de traitement du CUP. Remarque : une chirurgie locale de lésions isolées à visée palliative est acceptable. 9. Antécédents de transplantation d'organe allogénique (par exemple, greffe de foie). 10. Antécédents d'encéphalopathie hépatique au cours des 12 derniers mois ou besoin de médicaments pour prévenir ou contrôler l'encéphalopathie (par exemple, pas de lactulose, de rifaximine, etc.) s'ils sont utilisés pour le traitement de l'encéphalopathie hépatique. 11. Ascite cliniquement significative, définie comme toute ascite nécessitant une intervention non pharmacologique (par exemple, paracentèse) pour maintenir le contrôle des symptômes, dans un délai de 6 mois avant la première dose de traitement du CUP. Les patients recevant des doses stables de diurétiques pour l'ascite pendant ≥ 2 mois sont éligibles. 12. Patients présentant une thrombose de la veine porte principale (c'est-à-dire une thrombose dans le tronc principal de la veine porte, avec ou sans flux sanguin) sur l'imagerie initiale chez les patients de classe Child-Pugh B7 ou B8. 13. Preuve d'une thrombose aiguë dans le tronc principal de la veine porte chez les patients de classe Child-Pugh A définie par : <ol style="list-style-type: none"> a) Thrombose de la veine porte principale avec une apparition de < 4 semaines avant l'inclusion, ou (b) Absence de veines collatérales à l'imagerie, ou (c) < 6 semaines depuis le début des symptômes liés à l'hypertension portale (par exemple nouvelle apparition d'ascites, nouvelles varices gastro-oesophagiennes) avant l'inclusion. 14. Saignement gastro-intestinal actif ou déjà documenté (par exemple, varices œsophagiennes ou saignement d'ulcère) dans les 12 mois. (Remarque : pour les patients ayant des antécédents d'hémorragie
--	---

	<p>gastro-intestinale depuis > 12 mois ou évalués comme présentant un risque élevé de varices œsophagiennes par le médecin traitant, un traitement endoscopique adéquat selon les normes institutionnelles est requis).</p> <p>15. Le patient présente actuellement une hypertension symptomatique ou non contrôlée définie comme une tension artérielle diastolique > 90 mmHg ou une tension artérielle systolique > 140 mmHg.</p> <p>16. Toute affection interférant avec la déglutition des pilules, ou autre contre-indication à la thérapie orale, ou diarrhée non contrôlée.</p> <p>17. Affections auto-immunes ou inflammatoires actives ou déjà documentées (y compris maladie inflammatoire de l'intestin [p. ex., colite ou maladie de Crohn], diverticulite [à l'exception de la diverticulose], lupus érythémateux disséminé, syndrome de sarcoïdose ou syndrome de Wegener [granulomatose avec polyangéite, maladie de Basedow, polyarthrite rhumatoïde, hypophysite, uvéite, etc.]). Les patients sans maladie active au cours des 5 dernières années sont exclus à moins d'en avoir discuté avec le médecin traitant et d'être jugés appropriés pour la participation au CUP. Font exception à ce critère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients atteints de vitiligo ou d'alopécie - Patients atteints d'hypothyroïdie (par exemple, suite au syndrome de Hashimoto) stables sous traitement hormonal substitutif - Patients atteints de toute affection cutanée chronique qui ne nécessite pas de traitement systémique - Patients atteints de maladie coeliaque contrôlés par le régime alimentaire seul <p>18. Patients co-infectés par le VHB et le VHC, ou co-infectés par le VHB et le virus de l'hépatite D (VHD). Patients VHB positifs (présence d'HbsAg et/ou anti-HBcAb avec ADN du VHB détectable) ; patients VHC positifs (présence d'anticorps anti-VHC) ; patients VHD positifs (présence d'anticorps anti-VHD).</p> <p>19. Maladie intercurrente non contrôlée, y compris, mais sans s'y limiter, une infection en cours ou active, une insuffisance cardiaque congestive symptomatique, une hypertension non contrôlée, une angine de poitrine instable, une arythmie cardiaque, une maladie pulmonaire interstitielle (MPI), des affections gastro-intestinales chroniques graves associées à une diarrhée, une thrombose de la veine cave inférieure, ou une maladie psychiatrique/des situations sociales qui limiteraient la conformité aux exigences du CUP, augmenteraient considérablement le risque de subir des EI ou compromettraient la capacité du patient à donner un consentement éclairé écrit.</p> <p>20. Antécédents d'une autre tumeur maligne primitive à l'exception de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malignité traitée avec une intention curative et avec une maladie active connue ≥ 5 ans avant la première dose de traitement du CUP et à faible risque potentiel de récurrence - Patients ayant des antécédents de cancer de la prostate de stade <T2cN0M0 sans récurrence ou progression biochimique et qui, de l'avis du médecin traitant, ne sont pas considérés comme nécessitant une intervention active
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de la peau non mélanome ou lentigo maligna traité de manière adéquate sans signe de maladie - Carcinome in situ traité de manière adéquate sans signe de maladie <p>21. Antécédents de carcinomatose leptoméningée.</p> <p>22. Antécédents ou présence actuelle de métastases cérébrales ou de compression de la moelle épinière. Les patients chez qui des métastases cérébrales sont suspectées lors de la sélection doivent subir une IRM (de préférence) ou une TDM cérébrale, chacune de préférence avec injection de produit de contraste IV avant l'entrée dans le CUP.</p> <p>23. CHC fibrolamellaire connu, CHC sarcomatoïde ou cholangiocarcinome mixte et CHC.</p> <p>24. Antécédents d'immunodéficience primaire active</p> <p>25. Infection active, y compris la tuberculose (TB) (évaluation clinique qui comprend les antécédents cliniques, l'examen physique et les résultats radiographiques, et le dépistage de la tuberculose conformément à la pratique locale), ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH ; anticorps VIH 1/2 positifs).</p> <p>26. Utilisation actuelle ou antérieure de médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la première dose de traitement du CUP. Font exception à ce critère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stéroïdes intranasaux, inhalés, topiques ou injections locales de stéroïdes (par exemple, injection intra-articulaire) - Corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques ne dépassant pas 10 mg/jour de prednisone ou son équivalent - Stéroïdes comme prémédication pour les réactions d'hypersensibilité (p. ex., prémédication pour TDM) <p>27. Réception d'un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant la première dose de traitement du CUP. Remarque : les patients, s'ils sont inclus, ne doivent pas recevoir de vaccin vivant pendant qu'ils reçoivent des traitements du CUP, et jusqu'à 30 jours après la dernière dose de traitement du CUP.</p> <p>28. Patientes enceintes ou allaitantes, ou patients de sexe masculin ou féminin capables de procréer qui ne sont pas disposés à utiliser un contraceptif efficace depuis la sélection et jusqu'à 180 jours après la dernière dose de durvalumab + trémélimumab ou 90 jours après la dernière dose de durvalumab en monothérapie. Ne pas s'engager dans une activité sexuelle, selon le mode de vie préféré et habituel du patient, pendant toute la durée du traitement et des périodes de sevrage est une pratique acceptable.</p> <p>29. Randomisation ou traitement antérieur dans une étude clinique précédente sur le durvalumab et/ou le trémélimumab, quelle que soit l'affectation du groupe de traitement.</p> <p>30. Patients ayant reçu un anti-PD-1, un anti-PD-L1 ou un anti-CTLA-4 avant la première dose de traitement du CUP.</p> <p>31. Patients présentant une affection qui, de l'avis du médecin traitant, interférerait avec l'évaluation du médicament du programme ou l'interprétation de la sécurité du patient.</p>
--	--

	<p><u>Traitement de la demande :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le médecin traitant vérifiera les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et vérifiera les critères d'inclusion/exclusion du programme. - La demande motivée (respect de la définition du besoin médical non satisfait) par le médecin traitant pour un approvisionnement individuel du patient en trémélimumab, sera adressée au médecin responsable (par écrit ou par voie électronique). Le médecin responsable doit donner son approbation dans les plus brefs délais, de préférence dans les 3 jours ouvrables après réception de la demande du médecin traitant. Le durvalumab est remboursé en Belgique depuis le 1er mars 2023, à partir de cette date, le durvalumab n'est pas délivré dans le cadre de ce programme car l'approvisionnement en durvalumab passe à l'approvisionnement commercial et le processus normal de remboursement d'IMFINZI (durvalumab) s'applique. - Le médecin responsable vérifiera les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant à inclure ce patient. En cas d'avis positif, le médecin responsable transmettra son accord au responsable du programme qui mettra à disposition le trémélimumab au patient par l'intermédiaire du pharmacien et/ou du médecin traitant. Dès que la demande est approuvée par le médecin responsable, le médecin traitant sera informé que le/la patient(e) est approuvé(e) et il confirmera la commande du trémélimumab au mandataire d'AstraZeneca, Clinigen Group, qui gérera les aspects administratifs du CUP. Le durvalumab est remboursé en Belgique depuis le 1er mars 2023, à partir de cette date, le durvalumab n'est pas délivré dans le cadre de ce programme car l'approvisionnement en durvalumab passe à l'approvisionnement commercial et le processus normal de remboursement d'IMFINZI (durvalumab) s'applique. - Le médecin traitant complète et envoie un formulaire d'accès du/de la patient(e) à managedaccess@clinigengroup.com. Les médicaments seront généralement livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 7 à 10 jours ouvrables. - Clinigen est le prestataire de services de CUP d'AstraZeneca chargé de fournir et de distribuer le trémélimumab dans le cadre du CUP, comme le permettent les réglementations européennes/locales. Clinigen fournit le portail « Cliniport » pour enregistrer toute demande de traitement par trémélimumab soumise par des médecins traitants agréés. Clinigen guide le médecin traitant tout au long du processus d'examen et d'accès au trémélimumab. - L'initiation et la conduite du traitement par trémélimumab en association au durvalumab commercialisé et remboursé pour un patient donné relèveront de l'entière et seule responsabilité du médecin traitant.
--	---

Durée	<p>Le trémélimumab sera fourni gratuitement par AstraZeneca sur une base individuelle selon les critères énoncés dans ce programme à partir du début du programme le 12 septembre 2022 jusqu'à ce que le trémélimumab soit commercialisé en Belgique dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un CHC non résécable et que la procédure de remboursement dans l'indication selon la réglementation locale en Belgique soit terminée, à condition qu'il existe un besoin médical non satisfait.</p> <p>Remarque concernant la fin du programme : Le programme doit prendre fin au plus tard au moment où le médicament est commercialisé en Belgique pour l'indication du programme sauf si le médicament est commercialisé dans une autre indication et que la procédure de remboursement pour l'indication du programme est en cours. Dans ce cas, le programme doit s'arrêter lorsque la procédure de remboursement est terminée (quelle qu'en soit l'issue) ou quand le dossier de remboursement a été retiré.</p> <p>Au moment de la fin du programme, les patients inclus dans le programme doivent passer au médicament commercialement disponible. Si le médicament n'est pas commercialement disponible en Belgique, dans l'indication du programme, le demandeur continuera à fournir le médicament selon les modalités du programme fermé, à moins que l'autorité compétente n'en décide autrement pour des raisons scientifiques. Pour l'évaluation du besoin médical non satisfait, seuls les traitements commercialisés et remboursés en Belgique sont pris en compte.</p> <p>Le 30 janvier 2023, l'EMA a accordé une extension aux indications existantes du durvalumab (IMFINZI). Cette nouvelle indication du durvalumab est remboursée en Belgique depuis le 1er mars 2023. A partir de cette date, le durvalumab n'est pas délivré dans le cadre de ce programme car l'approvisionnement en durvalumab est passé vers l'approvisionnement commercial et le processus normal de remboursement d'IMFINZI (durvalumab) est applicable.</p>
Conditions de distribution	<p>Dès que la demande est approuvée par le médecin responsable, le médecin traitant sera informé que le/la patient(e) est approuvé(e) et il confirmera la commande du trémélimumab à AstraZeneca par l'intermédiaire de son partenaire, Clinigen Group, qui gérera la distribution du trémélimumab au site.</p> <p>Le durvalumab est remboursé en Belgique depuis le 1er mars 2023, à partir de cette date, le durvalumab n'est pas délivré dans le cadre de ce programme car l'approvisionnement en durvalumab passe à l'approvisionnement commercial et le processus normal de remboursement d'IMFINZI (durvalumab) s'applique.</p> <p>Les médicaments seront livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 7 à 10 jours ouvrables. Le médecin sera responsable de l'administration / distribution du durvalumab et du trémélimumab au patient en milieu hospitalier / clinique.</p>

<p>Responsable</p>	<p>AstraZeneca AB, 151 85, Södertälje, Suède</p> <p>Contact local : AstraZeneca NV/SA Alfons Gossetlaan 40 bus 201 Groot-Bijgaarden, 1702 Belgique +32 (0)2 370 48 11</p> <p>Pour des questions liées à l'approvisionnement en médicament : Services clients Clinigen Group Tél. : +32 2 200 86 79 Fax : +32 2 200 86 80 E-mail : managedaccess@clinigengroup.com</p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Les médicaments fournis à la suite d'une demande pour un/une patient(e) spécifique dans le contexte d'un programme d'usage compassionnel ne pourront être utilisés que pour ce/cette patient(e). Le médecin est responsable de la destruction du matériel inutilisé.</p>

<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Le médecin traitant est chargé de signaler directement au médecin responsable de ce programme de nécessité médicale et à AstraZeneca et/ou aux autorités locales conformément aux réglementations locales dès que le médecin traitant prend connaissance d'un événement de sécurité ou d'une situation particulière. AstraZeneca fournira un formulaire approprié spécifique à la Belgique avec des instructions ainsi que le ME.</p> <p>Unité locale de pharmacovigilance du promoteur : Alfons Gossetlaan 40 bus 201 1702 Groot-Bijgaarden Belgique +32 (0)2 370 41 21 PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com</p> <p>Si un EIG se produit pendant le programme, le médecin traitant informera les représentants appropriés d'AstraZeneca dans un délai d'un jour (c'est-à-dire immédiatement et au plus tard 24 heures) après avoir pris connaissance de l'événement.</p> <p>Pour les EIG mortels ou potentiellement mortels pour lesquels des informations importantes ou pertinentes sont manquantes, un suivi actif est entrepris immédiatement. Le médecin traitant doit informer les représentants d'AstraZeneca de toute information de suivi sur un EIG précédemment signalé dans un délai d'un jour (c'est-à-dire immédiatement mais au plus tard dans les 24 heures suivant le moment où il prend connaissance de cet événement).</p> <p>Résumé du profil d'innocuité :</p> <p>Effets secondaires possibles et risques liés au durvalumab et au tréméliumab</p> <p>De nombreux effets secondaires observés avec le durvalumab et le tréméliumab varient de légers à modérés. Cependant, certains effets secondaires peuvent être très graves et mettre la vie en danger et peuvent même entraîner le décès. Certains effets secondaires ne nécessitent pas de traitement, tandis que d'autres s'améliorent généralement avec le traitement. Certains patients devront retarder les doses de durvalumab et de tréméliumab pour permettre aux effets secondaires de s'atténuer. Les effets secondaires possibles les plus importants, qui sont énumérés ci-dessous, peuvent survenir en raison du mode d'action du durvalumab et du tréméliumab sur le système immunitaire, et ils ont été observés chez des patients traités avec les 2 médicaments, soit lorsqu'ils sont administrés seuls, soit lorsqu'ils sont administrés ensemble dans des études cliniques. Des effets secondaires comme ceux-ci ont également été observés dans des études cliniques avec d'autres médicaments similaires au durvalumab et au tréméliumab. La prise en charge de ces effets secondaires peut nécessiter l'administration de médicaments tels que des stéroïdes ou d'autres agents qui peuvent affecter votre système immunitaire et réduire l'inflammation.</p> <p>Les types d'effets secondaires observés avec les deux médicaments administrés ensemble et lorsque le durvalumab est administré seul sont très similaires. Cependant, les risques de développer de nombreux effets secondaires, mais pas tous, et la gravité de l'effet semblent être plus élevés lorsque les médicaments sont administrés ensemble que lorsque le durvalumab est administré seul. Les effets secondaires énumérés représentent la fréquence la plus élevée entre les bras de traitement.</p>
--	--

	<p>Effets indésirables très fréquents (ceux qui touchent plus d'1 patient traité sur 10) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée • Douleur abdominale : une douleur n'importe où dans le ventre, des côtes au bassin • Éruption cutanée/peau sèche qui démange • Accumulation de liquide provoquant un gonflement des jambes • Infection des voies respiratoires supérieures : une infection du nez, de la gorge et des voies respiratoires supérieures, y compris le pharynx, le larynx et les bronches • Toux • Fièvre • Modification des résultats des tests de laboratoire pour la fonction hépatique : des augmentations du taux sanguin de substances appelées enzymes présentes dans les cellules de votre foie peuvent survenir. Il est peu probable que les changements enzymatiques vous causent un sentiment de malaise. Cependant, si ces taux d'enzymes sanguines deviennent très élevés, votre médecin devra peut-être arrêter le traitement du programme. • Faible fonction thyroïdienne (hypothyroïdie) : c'est lorsque la glande thyroïde produit moins d'hormones thyroïdiennes qu'elle ne le devrait, ce qui ralentit le métabolisme. Les symptômes peuvent inclure, mais sans s'y limiter, une fatigue, une sensibilité accrue au froid, une constipation, une peau sèche, une prise de poids inexplicquée, un gonflement du visage, une faiblesse musculaire, un rythme cardiaque lent, des cheveux clairsemés, des troubles de la mémoire. L'affection peut être traitée avec une hormone thyroïdienne de remplacement. <p>Effets indésirables fréquents (qui affectent entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 10 traités) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inflammation des poumons (pneumonie) : les symptômes peuvent inclure, mais sans s'y limiter, une toux nouvelle ou qui s'aggrave et un essoufflement éventuellement accompagné de fièvre. • Pneumonie : gonflement (inflammation) des tissus d'un ou des deux poumons généralement causé par une infection (bactérienne)
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Fonction thyroïdienne élevée (hyperthyroïdie) : c'est lorsque la glande thyroïde produit trop d'hormones thyroïdiennes. Les symptômes comprennent une anxiété ou une nervosité, une perte de poids, des selles fréquentes et molles, un essoufflement, une sensation de chaleur et éventuellement des palpitations cardiaques. Selon la gravité des symptômes, ils peuvent être surveillés ou traités ou un médicament peut être administré pour arrêter (bloquer) le fonctionnement de l'hormone thyroïdienne. • Tests anormaux de la fonction rénale : cela peut être dû à des taux accrus d'une protéine appelée créatinine dans le sang (la créatinine mesure la fonction rénale), mais la personne ne présente aucun symptôme ou ne se sent pas mal. • Réactions liées à la perfusion : il s'agit de réactions pouvant survenir pendant ou après la perfusion d'un ou de plusieurs médicaments. La réaction peut provoquer de la fièvre ou des frissons et une modification de la tension artérielle ou des difficultés respiratoires, ce qui peut être grave. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes même plusieurs jours après la fin de la perfusion. • Inflammation des intestins (colite). Les symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales et une diarrhée avec ou sans sang. De la fièvre peut être présente. Cela peut nécessiter que vous receviez des liquides supplémentaires. Si elle n'est pas traitée, cela peut entraîner peu fréquemment une déchirure de la paroi de l'intestin, ce qui peut être grave et mettre la vie en danger (perforation intestinale). Informez immédiatement votre médecin si vous avez l'un de ces symptômes. • Augmentation des taux d'enzymes appelées amylase et lipase dans le pancréas : ces enzymes sont des marqueurs du fonctionnement de votre pancréas. • Inflammation du pancréas (pancréatite) : provoque généralement des symptômes de douleurs abdominales hautes persistantes (parfois aggravées par l'alimentation et la boisson), des nausées, des vomissements et une faiblesse générale. La pancréatite se traite généralement avec des mesures simples, mais elle peut être une maladie grave et mortelle. Informez immédiatement votre médecin si vous développez l'un de ces symptômes. • Inflammation du foie (hépatite) : les signes et les symptômes comprennent un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, une urine de couleur foncée, des nausées et des vomissements
--	--

	<p>graves, des douleurs dans le côté supérieur droit de l'abdomen, des démangeaisons cutanées, une sensation de ne pas avoir faim et des saignements ou des ecchymoses apparaissant plus facilement que d'habitude.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution des taux d'hormones produites par les glandes surrénales dans les reins (insuffisance surrénalienne) : cela peut entraîner des douleurs à l'estomac, des vomissements, une faiblesse musculaire et de la fatigue, une dépression, une tension artérielle basse, une perte de poids, des problèmes rénaux et des changements d'humeur et de personnalité. Cet événement peut survenir fréquemment chez les patients qui reçoivent une association de durvalumab et de trémélimumab, mais est peu fréquemment signalé chez les patients qui ont reçu du durvalumab seul. Ces complications peuvent être permanentes et nécessiter un traitement hormonal substitutif. • Douleurs musculaires et articulaires (myalgies) • Infection des dents ou des tissus mous infectés dans la bouche (infections des tissus mous dentaires et oraux) • Grippe • Enrouement de la voix • Douleur lors de la miction (miction douloureuse) • Sueurs nocturnes • Infection fongique dans la bouche (muguet buccal) • Inflammation de la peau (dermatite) • Inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite) <p>Effets indésirables peu fréquents (qui affectent entre 1 patient sur 1000 et 1 patient sur 100 traités) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 1 (diabète sucré) pouvant entraîner une augmentation du taux de glucose dans le sang (hyperglycémie) : les symptômes peuvent inclure une perte de poids, une envie d'uriner plus souvent (augmentation de la miction), une sensation de soif et de faim accrue. Le diabète de type 1 nécessite l'injection d'insuline dans votre corps. Informez immédiatement votre médecin si vous avez l'un de ces symptômes. • Inflammation des reins
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Cicatrices du tissu pulmonaire (maladie pulmonaire interstitielle) • Déchirure dans le gros intestin (grosse perforation intestinale) • Inflammation des muscles ou des tissus associés, tels que les vaisseaux sanguins qui irriguent les muscles (myosite). Les symptômes peuvent inclure une faiblesse et des douleurs musculaires, une sensation de fatigue en position debout ou en marchant, des douleurs musculaires et des courbatures qui ne s'améliorent pas après quelques semaines. • Inflammation du muscle cardiaque (myocardite). Les symptômes peuvent inclure des douleurs thoraciques, des battements cardiaques rapides ou anormaux, un essoufflement et des jambes gonflées. Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un de ces symptômes. • Faiblesse des muscles (myasthénie grave) : les symptômes peuvent inclure une faiblesse inhabituelle des jambes, des bras ou du visage, ou un engourdissement ou des picotements dans les mains ou les pieds. Dans de rares cas, l'inflammation du système nerveux peut être grave et causer des dommages aux cellules nerveuses ou une rupture de la communication entre les nerfs et les muscles. Informez immédiatement votre médecin si vous avez des difficultés à avaler ou si vous commencez à vous sentir faible très rapidement et que vous avez du mal à respirer. • Hypoactivité de la fonction de l'hypophyse (hypopituitarisme) : l'hypopituitarisme fait référence à une diminution de la production d'hormones de l'hypophyse dans le cerveau et peut être causée par une inflammation de la glande pituitaire (hypophysite). Les symptômes peuvent inclure des maux de tête, de la soif et des troubles de la vue ou une vision double, ou des règles irrégulières chez les femmes. Ces complications peuvent être permanentes et nécessiter un traitement hormonal substitutif. • Cloques et dégradation de la peau, de la bouche et d'autres muqueuses (appelées pemphigoïde). • De nombreux muscles ou tissus associés sont enflammés, tels que les vaisseaux sanguins qui irriguent les muscles (polymyosite). Les symptômes peuvent inclure une faiblesse et des douleurs musculaires, une sensation de fatigue en position debout ou en marchant, des douleurs musculaires et des courbatures qui ne s'améliorent pas après quelques semaines.
--	---

	<p>Effets secondaires rares (affectent entre 1 patient sur 10 000 et 1 patient sur 1 000 traités)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déchirure dans l'intestin (perforation intestinale) • Gonflement du cerveau (encéphalite) • Déséquilibre des fluides corporels et des électrolytes (diabète insipide) • Diminution des taux de cellules qui contribuent à la coagulation (thrombocytopénie immunitaire) <p>En plus de ces effets secondaires, les effets secondaires fréquemment signalés comprennent une fatigue, des nausées et des vomissements et une perte d'appétit.</p>
--	---

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Tremelimumab 20 mg/ml oplossing voor IV-infuus in combinatie met het commercieel beschikbare en terugbetaalde durvalumab
Naam actieve substantie	Tremelimumab in combinatie met het commercieel beschikbare en terugbetaalde durvalumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>De indicatie voor het compassionate use programma is de eerstelijnsbehandeling bij patiënten met inoperabel hepatocellulair carcinoom.</p> <p>Op dag 1 van cyclus 1 wordt eerst tremelimumab toegediend, gevolgd door durvalumab 1 uur later. Tremelimumab zal eenmaal worden gegeven op dag 1 van cyclus 1. Durvalumab monotherapie wordt dan om de vier weken (Q4W) gegeven.</p> <p><u>Durvalumab</u> is beschikbaar als een IV-oplossing voor infusie met een formuleringsconcentratie van 150 mg/ml. De aanbevolen dosis durvalumab is 1500 mg voor patiënten die meer dan 30 kg wegen. Durvalumab zal worden toegediend met behulp van een IV-zak met 0,9% (w/v) zoutoplossing of 5% (w/v) dextrose met een uiteindelijke durvalumab-concentratie variërend van 1 tot 20 mg/ml en zal worden toegediend via een IV-toedieningsset met een 0,2-0,22 µm filter.</p> <p>Als het gewicht van de patiënt tot 30 kg of minder daalt, zal een op gewicht gebaseerde dosering van 20 mg/kg worden toegediend volgens dezelfde methode als hierboven beschreven.</p> <p>De standaard infusietijd is 1 uur (± 5 minuten). Als een geplande infusie wordt gemist, dien dan durvalumab zo snel mogelijk toe.</p> <p><u>Tremelimumab</u> is beschikbaar als een 25 mg IV-injectieflacon, oplossing voor infusie na verdunning, met een</p>

	<p>formuleringsconcentratie van 20 mg/ml. De aanbevolen dosis tremelimumab is 300 mg. Tremelimumab zal worden toegediend met behulp van een IV-zak met 0,9% (w/v) zoutoplossing of 5% (w/v) dextrose met een uiteindelijke tremelimumabconcentratie variërend van 0,10 tot 10 mg/ml en zal worden toegediend via een IV-toedieningsset met een 0,2-0,22 µm filter.</p> <p>Als het gewicht van de patiënt tot 30 kg of minder daalt, zal een op gewicht gebaseerde dosering van 4 mg/kg worden toegediend.</p> <p>De standaard infusietijd is 1 uur (± 5 minuten). Als een geplande infusie wordt gemist, dien dan zo snel mogelijk tremelimumab toe.</p>
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <p>Deelnemers dienen aan elk van de volgende klinische criteria te voldoen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopend klinisch onderzoek met durvalumab en tremelimumab en/of een lopend klinisch onderzoek in de beoogde indicatie van dit programma. 2. De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet toereikend behandeld worden met een andere therapie die commercieel beschikbaar is in België EN wordt terugbetaald voor de desbetreffende aandoening, in overeenstemming met klinische richtlijnen, omwille van problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid. 3. 18 jaar zijn of ouder op het moment van de screening. 4. Lichaamsgewicht van meer dan 30 kg. 5. Bevestigd HCC op basis van histopathologische bevindingen van tumorweefsel of radiologische bevindingen. 6. Mag niet eerder een systemische therapie hebben ontvangen voor HCC. 7. Mag niet in aanmerking komen voor locoregionale therapie voor reseceerbaar HCC. Voor patiënten die progressie vertoonden na locoregionale therapie voor HCC moet de locoregionale therapie beëindigd zijn ten minste 28 dagen vóór de baselinescan voor het programma. 8. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadium B (die niet in aanmerking komt voor locoregionale therapie) of stadium C. 9. Child-Pugh score klasse A of B 7/8. 10. Patiënten met HBV-infectie, gekenmerkt door positief hepatitis B-surface-antigeen (HBsAg) en/of hepatitis B-core antilichamen (anti-HBcAb) met aantoonbaar HBV-deoxyribonucleïnezuur (DNA) (≥ 10 IE/ml of boven de aantoonbaarheidsgrens volgens lokale of centrale laboratoriumstandaard), moeten worden behandeld met antivirale therapie, volgens de gangbare praktijk in de instelling, om te zorgen voor adequate virusonderdrukking (HBV-DNA < 2000 IE/ml) vóór de opname in het programma. Patiënten moeten antivirale therapie blijven volgen tijdens hun

	<p>deelname aan het CUP en tot 6 maanden na de laatste dosis van de in het CUP gebruikte medicatie. Patiënten die positief testen op anti-hepatitis B-core antilichamen (HBc) met ondetecteerbaar HBV-DNA (<10 IE/ml of onder de aantoonbaarheidsgrens volgens lokale of centrale laboratoriumstandaard) hebben geen antivirale therapie nodig vóór opname in het programma. Deze deelnemers zullen elke cyclus worden getest om hun HBV-DNA-waarden te bewaken en antivirale therapie te initiëren als HBV-DNA wordt gedetecteerd (≥ 10 IE/ml of boven de aantoonbaarheidsgrens volgens lokale of centrale laboratoriumstandaard). Patiënten bij wie HBV-DNA kan worden aangetoond moeten beginnen met een antivirale therapie en deze blijven volgen zolang ze in het CUP zitten en gedurende 6 maanden na de laatste dosis van de in het CUP gebruikte medicatie.</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. Patiënten met HCV-infectie moeten een bevestigde diagnose van HCV hebben, gekenmerkt door de aanwezigheid van aantoonbaar HCV-ribonucleïnezuur (RNA) of anti-HCV antilichamen bij opname in het programma (de behandeling van deze aandoening gebeurt volgens de lokale institutionele praktijk). 12. Ten minste 1 meetbare nog niet eerder bestraalde laesie ≥ 10 mm hebben waarvan de langste diameter bij aanvang nauwkeurig kan worden gemeten met behulp van computertomografie (CT) of magnetische resonantiebeeldvorming (MRI), (met uitzondering van lymfeklieren, die als korte as ≥ 15 mm moeten hebben) en die geschikt is voor nauwkeurige herhaalde metingen volgens de RECIST 1.1 richtlijnen. Een laesie die progressie vertoonde na eerdere ablatie of transarteriële chemo-embolisatie (TACE) kan meetbaar zijn als ze aan deze criteria voldoet. 13. Adequate orgaan- en beenmergfunctie, zoals hieronder gedefinieerd. Aan de criteria "a", "b", "c" en "f" kan niet worden voldaan met transfusies, infusies of ondersteuning met groeifactoren die binnen de 14 dagen na de start met de eerste dosis van de CUP-behandeling worden toegediend. <ol style="list-style-type: none"> a. Hemoglobine ≥ 9 g/dl b. Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1.000/\mu\text{l}$ c. Aantal bloedplaatjes $\geq 75.000/\mu\text{l}$ d. Totaal bilirubine (TBL) $\leq 2,0$ x de bovengrens van normaal (ULN) e. AST en ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$ f. Albumine $\geq 2,8$ g/dl g. Internationale genormaliseerde ratio (INR) $\leq 1,6$. Opmerking: INR-verlenging als gevolg van anticoagulantia voor profylaxe (bv. atriale fibrillatie) bij patiënten zonder levercirrose kan een uitzondering vormen. h. Berekende creatinineklaring ≥ 50 ml/minuut zoals bepaald door Cockcroft-Gault (met gebruik van het
--	---

	<p>werkelijke lichaamsgewicht) of 24-uurs urine creatinineklaring</p> <ol style="list-style-type: none"> 14. Bewijs van post-menopauzale status of negatieve zwangerschapstest (urine- of bloedtest) voor vrouwelijke pre-menopauzale patiënten. 15. Een levensverwachting hebben van ten minste 12 weken. 16. Bereid en in staat zijn zich voor de duur van het CUP aan het protocol te houden, inclusief het ondergaan van de behandeling en de geplande bezoeken en onderzoeken inclusief de opvolging. 17. In staat zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming en alle lokaal vereiste toestemmingen (bv. Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPAA] in de Verenigde Staten [VS], Europese richtlijn inzake gegevensbescherming van de Europese Unie [EU]) van de patiënt/wettelijke vertegenwoordiger te verkrijgen vóór het uitvoeren van procedures in verband met het protocol, met inbegrip van evaluaties tijdens de screening. <p><u>Exclusiecriteria</u></p> <p>Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen komen niet in aanmerking voor het programma:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gelijktijdige inschrijving in een klinische studie tenzij het een observationele (niet-interventionele) klinische studie is of tijdens de opvolgperiode van een interventionele studie. 2. Een onderzoeksgeneesmiddel hebben ontvangen binnen de 28 dagen vóór de eerste dosis van de CUP-behandeling. 3. Elke onopgeloste toxiciteit van graad ≥ 2, volgens de classificatie van de ernst van bijwerkingen (CTCAE) op basis van het National Cancer Institute (NCI), van een eerdere antikankertherapie, met uitzondering van alopecia, vitiligo, en de laboratoriumwaarden gedefinieerd in de inclusiecriteria: <ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met neuropathie graad ≥ 2 zullen geval per geval geëvalueerd worden na overleg met de behandelende arts. - Patiënten met irreversibele toxiciteit waarvan redelijkerwijs niet kan worden verwacht dat deze zal verergeren door behandeling met durvalumab of tremelimumab, kunnen alleen worden opgenomen na overleg met de behandelende arts. 4. Gelijktijdige chemotherapie, studiegeneesmiddel, biologische of hormonale therapie voor de behandeling van kanker. Gelijktijdig gebruik van een hormonale therapie voor niet-kanker gerelateerde aandoeningen (bijv. hormoonvervangende therapie) is aanvaardbaar. 5. Bekende allergie of overgevoeligheid voor een van de CUP-behandelingen of een van de hulpstoffen in de CUP-behandeling. 6. Child-Pugh Score klasse B9 of C.
--	---

	<p>7. Radiotherapeutische behandeling voor meer dan 30% van het beenmerg of met een breed bestralingsveld binnen 28 dagen na de eerste dosis van de CUP-behandelingen.</p> <p>8. Grote chirurgische ingreep (zoals gedefinieerd door de behandelende arts) binnen 28 dagen vóór de eerste dosis van de CUP-behandeling. Opmerking: een lokale operatie van geïsoleerde laesies voor palliatieve doeleinden is aanvaardbaar.</p> <p>9. Voorgeschiedenis van allogene orgaantransplantatie (bijv. levertransplantatie).</p> <p>10. Voorgeschiedenis van hepatische encefalopathie in de afgelopen 12 maanden of behoefte aan geneesmiddelen ter voorkoming of bestrijding van encefalopathie (bv. geen lactulose, rifaximine, enz. indien gebruikt in verband met hepatische encefalopathie).</p> <p>11. Klinisch significante ascites, gedefinieerd als ascites die een niet-farmacologische interventie (bv. paracentese) vereist om de symptomatische controle te behouden, binnen 6 maanden vóór de eerste dosis van de CUP-behandeling. Patiënten op stabiele dosissen van diuretica voor ascites gedurende ≥ 2 maanden kunnen in aanmerking komen.</p> <p>12. Patiënten met trombose van de hoofdportaalader (d.i. trombose in de voornaamste tak van de portaalader, met of zonder bloedstroom) op de beeldvorming bij baseline voor Child-Pugh patiënten van klasse B7 of B8.</p> <p>13. Bewijs van acute trombose in de voornaamste tak van de portaalader voor Child-Pugh patiënten van klasse A gedefinieerd door:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Hoofdportaaladertrombose met een aanvang van < 4 weken vóór de inclusie, of (b) Afwezigheid van collaterale aders op de beeldvorming, of (c) < 6 weken sinds het begin van symptomen gerelateerd aan portale hypertensie (bijv. een nieuw begin van ascites, nieuwe gastro-oesofageale varices) vóór de inclusie. <p>14. Actieve of eerder gedocumenteerde bloeding in het spijsverteringsstelsel (bijv. slokdarmvarices of ulcusbloeding) binnen 12 maanden. (Opmerking: voor patiënten met een voorgeschiedenis van bloeding in het spijsverteringsstelsel gedurende >12 maanden of door de behandelende arts beoordeeld als hoog risico voor slokdarmvarices, is een adequate endoscopische therapie overeenkomstig de institutionele normen vereist).</p> <p>15. De patiënt vertoont momenteel symptomatische of ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als diastolische bloeddruk >90 mmHg of systolische bloeddruk >140 mmHg.</p> <p>16. Elke aandoening die het slikken van pillen belemmert of een andere contra-indicatie voor orale therapie, of ongecontroleerde diarree.</p> <p>17. Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immun- of inflammatoire aandoeningen (met inbegrip van inflammatoire darmziekten [bv. colitis of ziekte van Crohn], diverticulitis [met</p>
--	---

	<p>uitzondering van diverticulose], systemische lupus erythematosus, Sarcoïdose-syndroom, of Wegener-syndroom [granulomatose met polyangiïtis, ziekte van Graves, reumatoïde artritis, hypofysitis, uveïtis, enz.]). Patiënten zonder actieve ziekte in de afgelopen 5 jaar zijn uitgesloten tenzij de behandelende arts ze na bespreking geschikt vindt voor deelname aan het CUP. Uitzonderingen op dit criterium zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met vitiligo of alopecia - Patiënten met hypothyreoïdie (bijv. als gevolg van het Hashimoto-syndroom) die stabiel zijn met hormoonvervangende therapie - Een chronische huidaandoening die geen systemische therapie vereist - Patiënten met coeliakie welke alleen met dieet onder controle wordt gehouden <p>18. Patiënten die geïnfecteerd zijn met het HBV- en het HCV-virus, of geïnfecteerd zijn met het HBV- en het hepatitis D-virus (HDV). HBV-positief (aanwezigheid van HbsAg en/of anti-HBcAb met aantoonbare HBV DNA); HCV-positief (aanwezigheid van anti-HCV-antilichamen); HDV-positief (aanwezigheid van anti-HDV-antilichamen).</p> <p>19. Ongecontroleerde intercurrente ziekte, inclusief maar niet beperkt tot, lopende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, instabiele angina pectoris, hartritmestoornissen, interstitiële longziekte (ILD), ernstige chronische maagdarmaandoeningen die gepaard gaan met diarree, trombose van de vena cava inferior, of psychiatrische ziekte/sociale situatie die de naleving van de CUP-vereisten zou beperken, het risico op het optreden van ongewenste voorvallen aanzienlijk zou verhogen of het vermogen van de patiënt om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven in gevaar zou brengen.</p> <p>20. Voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit behalve:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maligniteit behandeld met curatieve intentie en met bekende actieve ziekte ≥ 5 jaar vóór de eerste dosis van de CUP-behandeling en met laag potentieel voor recidief. - Patiënten met een voorgeschiedenis van prostaatkanker met stadium $<T2cN0M0$ zonder biochemisch recidief of progressie en bij wie, naar het oordeel van de behandelende arts, geen actieve interventie nodig is - Voldoende behandeld niet-melanoom huidkanker of lentigo maligna zonder aangetoonde ziekte - Voldoende behandeld carcinoom in situ zonder aangetoonde ziekte <p>21. Voorgeschiedenis van leptomeningeale carcinomatose.</p> <p>22. Voorgeschiedenis van, of huidige, hersenmetastasen of ruggenmergcompressie. Patiënten met vermoedelijke hersenmetastasen bij screening moeten een hersen-MRI (bij</p>
--	--

	<p>voorkeur) of hersen-CT ondergaan, beide liefst met IV-contrastinjectie vóór opname in het EAP.</p> <p>23. Bekende fibrolamellaire HCC, sarcomatoïde HCC, of gemengd cholangiocarcinoom en HCC.</p> <p>24. Voorgeschiedenis van actieve primaire immunodeficiëntie.</p> <p>25. Actieve infectie inclusief tuberculose (TB) (klinische evaluatie met inbegrip van lichamelijk onderzoek en radiografische bevindingen, en TB-tests in lijn met de lokale praktijk), of humaan immunodeficiëntie virus (hiv; positieve hiv 1/2 antilichamen).</p> <p>26. Huidig of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van de CUP-behandeling. Uitzonderingen op dit criterium zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intranasale, geïnhaleerde, topische steroïden, of lokale steroïde-injecties (bijv. intra-articulaire injectie) - Systemische corticosteroïden in fysiologische dosissen van ten hoogste 10 mg/dag van prednison of equivalent - Steroïden als premedicatie voor overgevoeligheidsreacties (bijv. premedicatie voor CT-scan) <p>27. Toediening van een levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen vóór de eerste dosis van de CUP-behandeling. Opmerking: patiënten, indien opgenomen in het programma, mogen geen levend vaccin krijgen tijdens de CUP-behandelingen, en tot 30 dagen na de laatste dosis van de CUP-behandeling.</p> <p>28. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, of mannelijke of vrouwelijke patiënten die vruchtbaar zijn en geen effectieve geboortebepergingsmiddelen willen gebruiken vanaf de screening tot 180 dagen na de laatste dosis van durvalumab+tremelimumab of 90 dagen na de laatste dosis van durvalumab monotherapie. Onthouding van seksuele activiteit, in overeenstemming met de gebruikelijke levensstijl en voorkeursgewoonten van de patiënt, voor de totale duur van de behandeling en uitwasperiodes is een aanvaardbare praktijk.</p> <p>29. Eerdere randomisatie of behandeling in een eerdere klinische studie met durvalumab en/of tremelimumab, ongeacht de toegewezen behandelingsarm.</p> <p>30. Patiënten die anti-PD-1, anti-PD-L1 of anti-CTLA-4 hebben gekregen vóór de eerste dosis van de CUP-behandeling.</p> <p>31. De patiënt heeft een aandoening die, naar de mening van de behandelende arts, de evaluatie van het programmageneesmiddel of de interpretatie van de veiligheid van de patiënt zou verstoren.</p> <p><u>Behandeling van het verzoek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - De behandelende arts zal de lopende klinische studies die geschikt zouden kunnen zijn voor de patiënten en de in- en exclusiecriteria van het programma controleren. - De gemotiveerde aanvraag (met respect van de definitie voor onbeantwoorde medische behoefte) van de behandelende arts voor een individuele levering van tremelimumab aan de patiënt, zal naar de verantwoordelijke arts gestuurd worden (schriftelijk of op elektronische wijze). De verantwoordelijke arts moet zijn/haar goedkeuring tijdig
--	--

	<p>verstrekken, bij voorkeur binnen de 3 werkdagen na ontvangst van het schriftelijk verzoek van de behandelende arts. Durvalumab wordt in België terugbetaald sinds 1 maart 2023, vanaf deze datum wordt durvalumab niet via dit programma verstrekt aangezien voor de levering van durvalumab overgeschakeld is naar de commerciële levering en het normale terugbetalingsproces van IMFINZI (durvalumab) van toepassing is.</p> <ul style="list-style-type: none"> - De verantwoordelijke arts zal de inclusie/exclusiecriteria en motivatie van de behandelende arts om deze patiënt in het programma op te nemen controleren. In geval van positief advies, zal de verantwoordelijke arts zijn of haar akkoord naar de verantwoordelijke van het programma sturen die tremelimumab via de apotheker en/of de behandelende arts beschikbaar zal stellen voor de patiënt. Zodra het verzoek is goedgekeurd door de verantwoordelijke arts, zal de behandelende arts geïnformeerd worden dat de patiënt is goedgekeurd en hij of zij zal de bestelling van tremelimumab bevestigen aan de door AstraZeneca aangewezen verantwoordelijke, Clinigen Group, die de administratieve aspecten van het CUP zal beheren. <p>Durvalumab wordt in België terugbetaald sinds 1 maart 2023, vanaf deze datum wordt durvalumab niet via dit programma verstrekt aangezien voor de levering van durvalumab overgeschakeld is naar de commerciële levering en het normale terugbetalingsproces van IMFINZI (durvalumab) van toepassing is.</p> <ul style="list-style-type: none"> - De behandelende arts vult een toegangsformulier in voor de patiënt en stuurt dit naar managedaccess@clinigengroup.com. De medicatie wordt meestal binnen de 7-10 werkdagen geleverd aan de ziekenhuisapothek. - Clinigen is de CUP-serviceprovider van AstraZeneca om tremelimumab binnen het CUP te voorzien en te verdelen zoals is toegestaan onder Europese/lokale regelgeving. Clinigen biedt het portaal "Cliniport" aan om elk verzoek voor behandeling met tremelimumab dat is ingediend door goedgekeurde behandelende artsen te registreren. Clinigen begeleidt de behandelende arts doorheen het proces van beoordeling en toegang tot tremelimumab. - De initiatie en uitvoering van de behandeling met tremelimumab in combinatie met het commercieel beschikbare en terugbetaalde durvalumab voor een bepaalde patiënt is de volledige en exclusieve verantwoordelijkheid van de behandelende arts.
--	--

<p>Looptijd</p>	<p>Tremelimumab zal gratis worden verstrekt door AstraZeneca op individuele patiëntbasis volgens de criteria die in dit programma zijn vermeld vanaf de startdatum van dit programma op 12 september 2022 totdat tremelimumab commercieel beschikbaar zal zijn in België als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met inoperabel HCC en de terugbetalingsprocedure in de indicatie volgens de lokale regelgeving in België is beëindigd, op voorwaarde dat er een onvervulde medische behoefte is</p> <p>Opmerking over het einde van het programma: Het programma moet uiterlijk eindigen op het moment dat het geneesmiddel commercieel beschikbaar is in België voor de indicatie van het programma, tenzij het geneesmiddel commercieel beschikbaar is voor een andere indicatie en er een terugbetalingsprocedure voor de indicatie van het programma loopt. In dit geval moet het programma stoppen wanneer de terugbetalingsprocedure is beëindigd (ongeacht de uitkomst) of het terugbetalingsdossier is ingetrokken.</p> <p>Op het moment dat het programma afloopt, dienen patiënten die in het programma zijn opgenomen over te stappen op het commercieel beschikbare geneesmiddel. Indien het geneesmiddel in België niet commercieel beschikbaar is in de indicatie van het programma zal de aanvrager het geneesmiddel blijven verstrekken volgens de modaliteiten van het gesloten programma, tenzij de bevoegde autoriteit om wetenschappelijke redenen anders heeft beslist.</p> <p>Voor de beoordeling van de onvervulde medische behoefte wordt enkel rekening gehouden met behandelingen die commercieel beschikbaar zijn en terugbetaald worden in België.</p> <p>Op 30 januari 2023 verleende het EMA een uitbreiding van de bestaande indicaties van durvalumab (IMFINZI). Deze nieuwe indicatie voor durvalumab wordt in België terugbetaald sinds 1 maart 2023. Vanaf deze datum wordt durvalumab niet via dit programma verstrekt aangezien voor de levering van durvalumab wordt overgeschakeld naar de commerciële levering en het normale terugbetalingsproces van IMFINZI (durvalumab) van toepassing is.</p>
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>Zodra het verzoek is goedgekeurd door de verantwoordelijke arts, zal de behandelende arts geïnformeerd worden dat de patiënt is goedgekeurd en zal hij of zij de bestelling van tremelimumab bevestigen aan AstraZeneca via Clinigen Group, hun partner, die de distributie van tremelimumab op de locatie zal beheren.</p> <p>Durvalumab wordt in België terugbetaald sinds 1 maart 2023, vanaf deze datum wordt durvalumab niet via dit programma verstrekt aangezien voor de levering van durvalumab overgeschakeld is naar de commerciële levering en het normale terugbetalingsproces van IMFINZI (durvalumab) van toepassing is.</p> <p>De medicatie zal binnen de 7-10 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek worden geleverd. De arts zal verantwoordelijk zijn voor de toediening/verdeling van durvalumab en tremelimumab aan de patiënt in een ziekenhuis/klinische omgeving.</p>

<p>Verantwoordelijke</p>	<p>AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Zweden</p> <p>Lokale contactpersoon: AstraZeneca NV/SA Alfons Gossetlaan 40 bus 201 Groot-Bijgaarden, 1702 Belgium +32 (0)2 370 48 11</p> <p>Voor vragen met betrekking tot de levering van het geneesmiddel: Clinigen Group Klantendienst Tel: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 E-mail: managedaccess@clinigengroup.com</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Geneesmiddelen die worden geleverd op basis van een aanvraag voor een individuele patiënt in het kader van een compassionate use programma kunnen alleen worden gebruikt voor die bepaalde patiënt. De arts is verantwoordelijk voor de vernietiging van het ongebruikte materiaal.</p>

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De behandelende arts is verantwoordelijk voor het rechtstreeks rapporteren aan de verantwoordelijke arts van dit compassionate use programma en aan AstraZeneca en/of de lokale autoriteiten in overeenstemming met de lokale regelgeving zodra de behandelende arts op de hoogte is van een veiligheidsvoerval of bijzondere situatie. AstraZeneca zal samen met het onderzoeksgeneesmiddel een formulier met specifieke instructies voor België verstrekken.</p> <p>Lokale eenheid voor veiligheid van de patiënt van de sponsor. Alfons Gossetlaan 40 bus 201 1702 Groot-Bijgaarden België +32 (0)2 370 48 11 PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com</p> <p>Als er een ernstige bijwerking (SAE) optreedt tijdens het programma, zal de behandelende arts de juiste vertegenwoordigers van Astrazeneca hiervan op de hoogte brengen binnen 1 dag (d.i. onmiddellijk en niet later dan 24 uur nadat hij/zij op de hoogte is van het voorval).</p> <p>Voor fatale of levensbedreigende SAE's, waarvoor belangrijke of relevante informatie ontbreekt, dient er onmiddellijk een actieve opvolging te gebeuren. De behandelende arts zal de juiste vertegenwoordigers van AstraZeneca op de hoogte brengen van eventuele follow-upgegevens over een eerder gerapporteerde ernstige bijwerking (SAE), binnen 1 dag (d.i. onmiddellijk en niet later dan 24 uur nadat hij/zij hiervan op de hoogte is).</p> <p><u>Samenvatting veiligheidsprofiel:</u></p> <p>Mogelijke bijwerkingen en risico's verbonden aan durvalumab en tremelimumab</p> <p>Veel van de bijwerkingen die waargenomen worden met durvalumab en tremelimumab zijn mild tot matig van aard. Sommige bijwerkingen kunnen echter zeer ernstig zijn en levensbedreigend en zelfs de dood tot gevolg hebben. Voor sommige bijwerkingen is geen behandeling vereist terwijl andere in het algemeen verbeteren met behandeling. Voor sommige patiënten moet de dosering van durvalumab en tremelimumab misschien uitgesteld worden totdat de bijwerkingen verbeteren. De belangrijkste potentiële bijwerkingen, die hieronder worden vermeld, kunnen optreden vanwege de manier waarop durvalumab en tremelimumab inwerken op het immuunsysteem. Ze zijn waargenomen bij patiënten die met beide geneesmiddelen werden behandeld, hetzij wanneer ze alleen werden toegediend, hetzij wanneer ze samen werden toegediend in klinische studies. Dergelijke bijwerkingen zijn ook waargenomen in klinische studies met andere geneesmiddelen, vergelijkbaar met durvalumab en tremelimumab. Voor de behandeling van deze bijwerkingen kan de toediening van geneesmiddelen zoals steroïden of andere stoffen, die uw immuunsysteem kunnen beïnvloeden en de ontstekingen kunnen beperken, vereist zijn. De soorten bijwerkingen die worden waargenomen wanneer de twee geneesmiddelen samen worden toegediend en wanneer durvalumab alleen wordt toegediend, zijn zeer sterk vergelijkbaar. De kans op het ontwikkelen van veel, maar niet alle, bijwerkingen en de ernst van de bijwerking lijken echter groter te zijn wanneer de geneesmiddelen samen worden gegeven, dan wanneer durvalumab alleen wordt</p>
---	---

	<p>gegeven. De bijwerkingen hieronder vertegenwoordigen de hoogste frequentie tussen de behandelingsarmen.</p> <p>Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (die zich bij minstens 1 op de 10 behandelde patiënten voordoen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarree • Buikpijn: dit is pijn eender waar in de buik van uw ribben tot aan uw bekken • Huiduitslag/droge, jeukende huid • Vochtophoping die de benen doet opzwellen • Infectie van de bovenste luchtwegen: dit is een infectie in uw neus, keel en bovenste luchtwegen waaronder de keelholte, het strottenhoofd en de kleinere luchtwegen • Hoesten • Koorts • Verandering in de laboratoriumresultaten voor de leverfunctie: Er kan een toename zijn van stoffen in het bloed, de zogenaamde enzymen die zich in uw levercellen bevinden. Het is onwaarschijnlijk dat u zich onwel zult voelen door de verandering in enzymen. Wanneer het gehalte van deze enzymen in het bloed zeer hoog wordt, kan uw arts het echter nodig vinden om de programmabehandeling stop te zetten. • Lage werking van de schildklier (hypothyreoïdie): Dit gebeurt wanneer de schildklier minder schildklierhormoon produceert dan nodig is waardoor de stofwisseling te traag verloopt. De symptomen kunnen bestaan uit, maar zijn niet beperkt tot vermoeidheid (zich moe voelen), verhoogde gevoeligheid voor kou, constipatie, droge huid, onverklaarbare gewichtstoename, opgeblazen gezicht, spierzwakte, trage hartslag, dunner wordend haar, verminderd geheugen. De aandoening kan behandeld worden met een vervangend schildklierhormoon. <p>Vaak voorkomende bijwerkingen (die zich bij 1 op de 100 tot 1 op de 10 behandelde patiënten voordoen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ontsteking van de longen (pneumonitis): De symptomen kunnen bestaan uit, maar zijn niet beperkt tot, een nieuwe of verslechterende hoest en kortademigheid mogelijk met koorts.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie: zwelling (ontsteking) van het weefsel van een of beide longen, meestal veroorzaakt door een (bacteriële) infectie • Hoge schildklierwerking (hyperthyreoïdie): Dit is wanneer de schildklier te veel schildklierhormoon produceert. De symptomen kunnen bestaan uit angst of nervositeit, gewichtsverlies, frequente en losse stoelgang, ademnood, een warm gevoel, en mogelijk hartkloppingen. Afhankelijk van de ernst van de symptomen kunnen ze opgevolgd worden of behandeld of er kan een geneesmiddel worden gegeven om de werking van het schildklierhormoon te stoppen (te blokkeren). • Abnormale tests voor de nierwerking: Dit kan te wijten zijn aan een toename in het bloed van een proteïne, het zogenaamde creatinine (creatinine meet de nierfunctie), maar de patiënt heeft geen symptomen of voelt zich niet onwel. • Infusie-gerelateerde reacties: Dit zijn reacties die kunnen optreden tijdens of na de infusie van het (de) geneesmiddel(en). De reactie kan koorts of koude rillingen veroorzaken en een verandering in de bloeddruk of moeilijkheden bij het ademen, wat ernstig kan zijn. Vertel het meteen aan uw arts als u een van deze symptomen ervaart ook al is het al enkele dagen nadat de infusie is toegediend. • Darmontsteking (colitis). De symptomen kunnen bestaan uit buikpijn en diarree met of zonder bloed. Er kan koorts optreden. Het kan nodig zijn om extra vloeistof toe te dienen. Wanneer het niet wordt behandeld kan dit soms leiden tot een scheur in de darmwand, die ernstig en levensbedreigend kan zijn (darmperforatie). Vertel het meteen aan uw arts als u een van deze symptomen vertoont. • Verhoogd gehalte van enzymen, de zogenaamde amylase en lipase in de alveesklier: Deze enzymen zijn markers die aangeven hoe goed uw pancreas werkt. • Ontstoken alveesklier (pancreatitis): Meestal veroorzaakt dit symptomen van aanhoudende pijn in de bovenbuik (die meestal erger wordt tijdens het eten en drinken), misselijkheid, braken en algemene zwakte. Pancreatitis is meestal op te lossen met eenvoudige maatregelen, maar het kan een ernstige toestand zijn die fataal kan zijn. Vertel het
--	--

	<p>meteen aan uw arts als u een van deze symptomen ontwikkelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ontstoken lever (hepatitis): Tekenen en symptomen hiervan bestaan uit het geel kleuren van de huid of het wit van de ogen, donker gekleurde urine, hevige misselijkheid en braken, pijn bovenaan rechts in uw buik, jeukende huid, geen hongergevoel en makkelijker dan normaal oplopen van bloedingen of blauwe plekken. • Verlaagde productie van hormonen geproduceerd door de bijnieren in de nieren (bijnierinsufficiëntie): Dit kan leiden tot buikpijn, braken, spierzwakte en vermoeidheid (zich moe voelen), depressie, lage bloeddruk, gewichtsverlies, nierproblemen, stemmingswisselingen en veranderingen in persoonlijkheid. Deze bijwerking kan vaak voorkomen bij patiënten die een combinatie van durvalumab en tremelimumab krijgen maar wordt soms gerapporteerd bij patiënten die alleen durvalumab toegediend krijgen. Deze complicaties kunnen permanent zijn en een hormoonvervangende behandeling vereisen. • Spierpijn en gewrichtspijn (myalgie) • Tandontsteking of ontsteking van het zachte weefsel in de mond (ontstekingen van de dentale of orale zachte weefsels) • Griep (influenza) • Hese stem • Pijn bij het plassen • Nachtelijk zweten • Schimmelinfectie in de mond (spruw) • Huidontsteking (dermatitis) • Ontsteking van de schildklier (thyreoïditis) <p>Soms voorkomende bijwerkingen (die zich bij 1 op de 1000 tot 1 op de 100 behandelde patiënten voordoen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type 1 diabetes (diabetes mellitus) die kan zorgen voor hogere glucosewaarden in het bloed (hyperglykemie): De symptomen kunnen bestaan uit gewichtsverlies, vaker willen plassen dan normaal (meer plassen), meer honger en dorst hebben. Bij type 1 diabetes zal insuline in uw lichaam moeten
--	--

	<p>worden ingespoten. Vertel het meteen aan uw arts als u een van deze symptomen vertoont.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nierontsteking • Littekenvorming van het longweefsel (interstitiële longziekte) • Scheur in de dikke darm (perforatie van de dikke darm) • Ontsteking in de spieren of aanverwante weefsels zoals bloedvaten die de spieren van bloed voorzien (myositis). De symptomen kunnen bestaan uit spierzwakte en pijn, zich moe voelen tijdens het staan of lopen, spierpijn of pijn die na enkele weken niet verbetert. • Ontsteking van de hartspier (myocarditis) De symptomen kunnen bestaan uit pijn op de borst, snelle of abnormale hartslag, kortademigheid en gezwollen benen. Vertel het meteen aan uw arts als u een van deze symptomen vertoont. • Spierzwakte (myasthenia gravis): De symptomen kunnen bestaan uit ongewone zwakte van de benen, de armen, het gezicht of een verdoofd of tintelend gevoel in de handen of voeten. In zeldzame situaties bestaat de kans dat de ontsteking van het zenuwstelsel ernstig is en de zenuwcellen beschadigt of de communicatie tussen zenuwen en spieren aantast. Vertel het meteen aan uw arts als u problemen heeft met slikken of als u zich zeer snel zwak voelt en problemen heeft met ademen. • Verminderde functie van de hypofyse (hypopituitarisme): Hypopituitarisme verwijst naar een verminderde productie van hormonen door de hypofyse in de hersenen en kan worden veroorzaakt door een ontstoken hypofyse (hypofysitis). Symptomen kunnen bestaan uit hoofdpijn, dorstig zijn en moeite met zien of dubbelzien, of onregelmatige maandstonden bij vrouwen. Deze complicaties kunnen permanent zijn en een hormoonvervangende behandeling vereisen. • Blaarvorming of afbraak van de huid, mond en andere slijmvliezen (pemphigoïd). • Ontsteking in meerdere spieren of aanverwante weefsels zoals bloedvaten die de spieren van bloed voorzien (polymyositis). De symptomen kunnen bestaan uit
--	--

	<p>spierzwakte en pijn, zich moe voelen tijdens het staan of lopen, spierpijn of pijn die na enkele weken niet verdwijnt.</p> <p>Zelden voorkomende bijwerkingen (die zich bij 1 op de 10.000 tot 1 op de 1.000 behandelde patiënten voordoen):</p> <ul style="list-style-type: none">• Scheur in de darm (darmperforatie)• Zwelling van de hersenen (encefalitis)• Verstoring in de lichaamsvochten en elektrolyten (diabetes insipidus)• Verlaagd gehalte van cellen die uw bloed helpen stollen (immuun trombocytopenie) <p>Naast deze bijwerkingen worden frequent bijwerkingen gerapporteerd van vermoeidheid, misselijkheid en braken en verlies van eetlust.</p>
--	--