



[Summarized Information](#)



[Informations résumées](#) Français

[Samengevatte informatie](#) Nederlands

Summarized Information_English

Product Name	Opdivo and Yervoy
Active substance	nivolumab and ipilimumab
Indication and conditions of use	<p>Second line treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma.</p> <p>Recommended dose for the treatment of second-line unresectable malignant pleural mesothelioma:</p> <p>COMBINATION THERAPY</p> <p>The recommended dose for nivolumab when given in combination with ipilimumab is 3 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity or a maximum of 2 years.</p> <p>The recommended dose for ipilimumab when given in combination with nivolumab is 1 mg/kg as an intravenous infusion over 30 minutes, every 6 weeks until disease progression or unacceptable toxicity or a maximum of 2 years.</p> <p>On the day of infusion of both nivolumab and ipilimumab, nivolumab is to be administered first. Ipilimumab will always be infused after nivolumab and will start at least 30 minutes after the completion of the nivolumab infusion.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The total nivolumab dose in mg = the patient's weight in kg × the prescribed dose in mg/kg. The volume of nivolumab concentrate to prepare the dose (mL) = the total dose in mg, divided by 10 (the nivolumab concentrate strength is 10 mg/mL). • The total ipilimumab dose in mg = the patient's weight in kg × the prescribed dose in mg/kg. The volume of ipilimumab concentrate to prepare the dose (ml) = the total dose in mg, divided by 5 (the ipilimumab concentrate strength is 5 mg/ml).

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>Inclusion Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • The patient is not eligible for a clinical trial running with nivolumab and/or ipilimumab and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. • 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 accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. • Patients must have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form before the start of the treatment. <p>Target population :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologically proven diagnosis of malignant pleural mesothelioma (MPM) • Previous treatment by at least 1 systemic chemotherapy line, including platinum based doublet chemotherapy • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 0-1-2. • Age \geq 18 years old; male and female • Screening laboratory values must meet the following criteria prior to commencement of treatment: <ul style="list-style-type: none"> ▪ i) WBCs \geq 2000/μL ▪ ii) Neutrophils \geq1500/μL ▪ iii) Platelets \geq 100 X10³/μL ▪ iv) Hemoglobin \geq 9.0 g/dL ▪ v) Serum creatinine of \leq 1.5 X ULN or creatinine clearance (CrCl) $>$ 40 mL/minute (using Cockcroft/Gault formula) <ul style="list-style-type: none"> • (1). Female CrCl= [(140- age in years) X weight in kg X 0.85] \div (72 X serum creatinine in mg/dL)] • (2). Male CrCl= [(140- age in years) X weight in kg X 1.00] \div (72 X serum creatinine in mg/dL)] ▪ vi) AST \leq 3 X ULN ▪ vii) ALT \leq 3 X ULN ▪ viii) Total bilirubin \leq 1.5 X ULN (except patients with Gilbert Syndrome, who must have total bilirubin $<$ 3.0 mg/dL) • Recovered from all toxicities associated with prior treatment, to acceptable baseline status, or a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v4.0) Grade of
---	--

	<p>0 or 1, except for toxicities not considered a safety risk, such as alopecia or vitiligo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab +/- ipilimumab is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential (WOCBP) not using effective contraception unless the clinical benefit outweighs the potential risk. Effective contraception should be used for at least 5 months following the last dose of program drug. Men receiving nivolumab and/or ipilimumab and who are sexually active with WOCBP will adhere to contraception for a period of 7 months after the last dose of program drug. • <p>Exclusion Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with primitive peritoneal, pericardial, testis or tunica vaginalis mesothelioma • Patient with untreated CNS metastases are excluded. Patients are eligible if CNS metastases are treated and patients have neurologically returned to baseline (except for residual signs or symptoms related to the CNS treatment) for at least 2 weeks prior to enrollment. In addition, subjects must be asymptomatic and either off corticosteroids, or on a stable or decreasing dose of <10 mg daily prednisone (or equivalent) for at least 2 weeks prior to first treatment. • Prior treatment with an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, anti-CTLA-4 antibody, or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or checkpoint pathways • Patients with previous malignancies (except non-melanoma skin cancers, and in situ cancers such as the following: bladder, gastric, colon, cervical/dysplasia, melanoma, or breast) are excluded unless a complete remission was achieved at least 3 years prior to program entry and no additional therapy is required during the program period. • Other active malignancy requiring concurrent intervention • Any active or recent history of a known or suspected autoimmune disease or recent history of a syndrome that required systemic corticosteroids (> 10 mg daily prednisone equivalent) or immunosuppressive medications except for syndromes which would not be expected to recur in the absence of an external trigger. Subjects with vitiligo or type I diabetes mellitus or residual hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis only requiring hormone replacement are permitted. • Subjects with a condition requiring systemic treatment with either corticosteroids (> 10 mg daily prednisone equivalent) or other immunosuppressive medications within 14 days of first treatment. Inhaled or topical steroids, and adrenal replacement steroid > 10 mg daily prednisone equivalent, are permitted in the absence of active autoimmune disease. • Live attenuated vaccination administered within 30 days prior to treatment
--	---

- Subjects with interstitial lung disease that is symptomatic or may interfere with the detection or management of suspected drug-related pulmonary toxicity.
- Any serious or uncontrolled medical disorder or active infection that, in the physician's opinion, may increase the risk associated with program participation or program drug administration or would impair the ability of the patient to receive program therapy.
- Known history of testing positive for human immunodeficiency virus (HIV) or known acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).
- Any positive test result for hepatitis B virus or hepatitis C virus indicating acute chronic infection
- Patients must have recovered from the effects of major surgery or significant traumatic injury at least 14 days before the first dose of program treatment
- The last dose of prior chemotherapy or radiation therapy (with the exception of palliative radiotherapy) was received less than 3 weeks prior to the first dose of program treatment
- History of severe hypersensitivity reactions to any monoclonal antibody
- WOCBP who are pregnant or breastfeeding

Eligibility criteria for this Medical Need Program have been carefully considered to ensure the safety of the program patients. It is imperative that patients fully meet all eligibility criteria.

Duration of the program	<p>Nivolumab and ipilimumab will be provided free of charge by Bristol Myers Squibb on an individual patient basis following the unsolicited request from the treating physician for a patient meeting the eligibility criteria specified in the document, until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, or until Bristol Myers Squibb decides to stop the enrolment of new patients to the program or a maximum of 12 months after MNP approval by FAGG/AFMPS, whichever is sooner.</p> <p>BMS commits to continue treating patients that were enrolled to the program for up to the 2 year treatment duration, as long as the patient benefits from continuation of the treatment in the clinical judgement of the treating physician, even if the enrolment of new patients would be ceased, unless new scientific information would oppose this.</p>
Conditions of distribution	<p>If the patient is eligible and the inclusion is approved by BMS (the treating physician will receive an automatic notification of the decision within 5 working days), then the patient can receive nivolumab and ipilimumab infusions from the treating physician. Patients will have access to nivolumab and ipilimumab via the hospital of the treating physician. The medicines will be delivered to the hospital pharmacy within 3 working days after completion of the Letter of Agreement following the approval of the inclusion of the patient.</p>
Responsible of the program	<p>Mrs. Sandrine Dupont SA Bristol-Myers Squibb Belgium NV Parc de l'Alliance Avenue de Finlande, 4 B-1420 Braine l'Alleud Phone : +32 23527152 Email: Sandrine.Dupont@bms.com</p>

<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Remaining vials should be stored at the hospital pharmacy and may be used for a new patient, provided the approval of the responsible physician of the program for inclusion of this new patient was obtained.</p> <p>After stop of the Medical Neep Program, any unused medication needs to be returned to Bristol Myers Squibb or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the completion of the Program.</p> <p>On-site destruction is allowed provided the following minimal standards are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • On-site disposal practices must not expose humans to risks from the drug. • On-site disposal practices and procedures are in agreement with applicable laws and regulations, including any special requirements for controlled or hazardous substances. • Written procedures for on-site disposal are available and followed. The procedures must be filed with the site's SOPs and a copy provided to BMS upon request. • Records are maintained that allow for traceability of each container, including the date disposed of, quantity disposed, and identification of the person disposing the containers. The method of disposal, ie, incinerator, licensed sanitary landfill, or licensed waste disposal vendor must be documented. <p>It is the physician's responsibility to arrange for disposal of all empty containers, provided that procedures for proper disposal have been established according to applicable federal, state, local, and institutional guidelines and procedures, and provided that appropriate records of disposal are kept.</p>
------------------------------------	---

<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>The most common side effects of nivolumab alone are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infections of the upper respiratory tract • Diarrhoea (watery, loose or soft stools), vomiting, nausea, constipation, stomach pain • Skin rash sometimes with blisters, itching • Feeling tired or weak, fever, oedema (swelling) • Decreased appetite • Headache • Shortness of breath (dyspnoea), cough • Pain in the muscles, bones (musculoskeletal pain) and joints (arthralgia) <p>The most common side effects of nivolumab in combination with ipilimumab are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Underactive thyroid gland (which can cause tiredness or weight gain), overactive thyroid gland (which can cause rapid heart rate, sweating and weight loss), infections of the upper respiratory tract • Decreased appetite, altered sense of taste • Inflammation of the nerves (causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs), headache, dizziness • High blood pressure (hypertension) • Abnormal speaking sound (dysphonia) • Shortness of breath (dyspnoea), cough • Inflammation of the intestines (colitis), diarrhoea (watery, loose or soft stools), constipation, vomiting, nausea, stomach pain, mouth ulcers and cold sores (stomatitis) • Skin rash sometimes with blisters, itching, pain of the hands or soles of the feet: rash or redness of the skin, dry skin, tingling and tenderness developing to symmetrical redness, swelling and pain primarily on the palm of the hand and sole of the foot (palmar-plantar erythroderma syndrome) • Pain in the joints (arthralgia), pain in the muscles and bones (musculoskeletal pain), muscle spasm • Excess protein in urine • Feeling tired or weak, fever, oedema (swelling) <p><u>Safety Information Reporting Contact:</u> The treating physician shall report to BMS all Adverse Events and other reportable events in English by e-mail to worldwide.safety@bms.com promptly, within one (1) business day or three (3) calendar days, whichever is less, after becoming aware of the event using the Adverse Event Form RD-FRM-SOP-006991-5 in Annex 8.</p> <p>The treating physician will comply with BMS's reasonable follow-up requests.</p> <p><u>Contact in case of questions related to safety and Adverse Event reporting:</u> Avenue de Finlande, 4 B-1420 Braine-L'Alleud E-mail: safety_belgium@bms.com Fax: 02 352 75 66</p>
---	--



Informations résumées_Français

Nom du médicament	Opdivo et Yervoy
Nom de la substance active	Nivolumab et ipilimumab
Indication et conditions d'utilisation	<p>Traitement de deuxième intention de patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.</p> <p>Dose recommandée pour le traitement en deuxième ligne du mésothéliome pleural malin non résécable :</p> <p>THÉRAPIE COMBINÉE</p> <p>La dose recommandée de nivolumab en association avec l'ipilimumab est de 3 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable ou un maximum de 2 ans.</p> <p>La dose recommandée d'ipilimumab en association avec nivolumab est de 1 mg/kg en perfusion intraveineuse de 30 minutes, toutes les 6 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable ou un maximum de 2 ans.</p> <p>Le jour de la perfusion de nivolumab et d'ipilimumab, nivolumab doit être administré en premier. Ipilimumab sera toujours perfusé après nivolumab et commencera au moins 30 minutes après la fin de la perfusion de nivolumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La dose totale de nivolumab en mg = le poids du patient en kg × la dose prescrite en mg/kg. Le volume de nivolumab en solution à diluer pour préparer la dose (ml) = la dose totale en mg, divisée par 10 (la concentration de nivolumab en solution à diluer est de 10 mg/ml). • La dose totale d'ipilimumab en mg = le poids du patient en kg × la dose prescrite en mg/kg. Le volume de l'ipilimumab en solution à diluer pour préparer la dose (ml) = la dose totale en mg, divisée par 5 (la concentration de l'ipilimumab solution à diluer est de 5 mg/ml).
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique mené avec le nivolumab et/ou l'ipilimumab et/ou un essai clinique mené selon l'indication envisagée de ce programme. • Le patient n'est pas éligible au traitement ou ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les thérapies alternatives disponibles sur le marché ET remboursés pour l'affection concernée, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes liés à l'efficacité et/ou de sécurité. • Les patients doivent avoir été clairement et totalement informés par le médecin traitant et doivent avoir signé le formulaire de consentement éclairé avant le début du traitement. <p>Population cible :</p>

- Diagnostic histologiquement avéré d'un mésothéliome pleural malin (MPM).
- Traitement antérieur par au moins 1 ligne de chimiothérapie systémique, y compris la chimiothérapie doublet à base de sels de platine
- Indice de performance selon le groupe coopératif d'experts en oncologie de la côte Est des États-Unis (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0 à 2.
- Hommes et femmes ≥ 18 ans.
- Les valeurs biologiques doivent répondre aux critères suivants avant le début du traitement :
 - i) GB $\geq 2000/\mu\text{L}$
 - ii) Neutrophiles $\geq 1500/\mu\text{L}$
 - iii) Plaquettes $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - iv) Hémoglobine $\geq 9,0$ g/dL
 - v) Créatinine sérique $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou clairance de la créatinine (ClCr) > 40 ml/minute (en utilisant la formule de Cockcroft/Gault)
 - (1). Chez la femme $\text{ClCr} = [(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids en kg} \times 0,85] \div (72 \times \text{créatinine sérique en mg/dL})$
 - (2). Chez l'homme $\text{ClCr} = [(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids en kg} \times 1,0] \div (72 \times \text{créatinine sérique en mg/dL})$
 - vi) AST $\leq 3 \times \text{LSN}$
 - vii) ALAT $3 \times \text{LSN}$
 - viii) Bilirubine totale $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ (sauf les patients atteints du syndrome de Gilbert, qui doivent avoir une bilirubine totale $< 3,0$ mg/dL)
- Récupération de toutes les toxicités associées à un traitement antérieur, jusqu'à un état initial acceptable, ou un grade de 0 ou 1 du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v4.0) à l'exception des toxicités non considérées comme un risque pour la sécurité, telles que alopecie ou vitiligo
- Le nivolumab +/- l'ipilimumab ne sont pas recommandés pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer (FAP) qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace, sauf si les bénéfices cliniques l'emportent sur les risques potentiels. Une contraception efficace doit être utilisée pendant au moins 5 mois suivant la dernière dose du médicament du programme. Les hommes recevant le nivolumab et/ou l'ipilimumab et qui sont sexuellement actifs avec des FAP utiliseront une méthode de contraception pendant une période de 7 mois après la dernière dose du médicament du programme.

Critères d'exclusion

- Patients atteints d'un mésothéliome péritonéal primitif, péricardique, testiculaire ou de la tunique vaginale.
- Les patients présentant des métastases cérébrales non traitées sont exclus. Les patients sont éligibles si les métastases cérébrales sont traitées et que les patients sont revenus neurologiquement aux valeurs initiales (à l'exception des signes ou symptômes résiduels liés au traitement des métastases cérébrales) pendant au moins 2 semaines avant le recrutement. De plus, les sujets doivent être asymptomatiques et ne doivent plus être traités par des corticostéroïdes, ou être sous une dose stable ou décroissante < 10 mg de prednisone par jour (ou équivalent) depuis au moins 2 semaines avant le premier traitement.
- Traitement précédent par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, anti-CTLA-4, ou par tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement les voies de co-stimulation ou de points de contrôle des lymphocytes T.
- Les patients présentant des antécédents de tumeur maligne (à l'exception de cancers de la peau, et des cancers in situ tels que des cancers de la vessie, de l'estomac, du côlon, du col de l'utérus/dysplasie, mélanome, cancer du sein) sont exclus, sauf si une rémission complète a été obtenue au moins 3 ans avant l'inclusion dans le programme et aucun traitement supplémentaire n'est requis pendant la période du programme.
- Autre tumeur maligne active nécessitant une intervention concomitante.
- Tout maladie auto-immune active ou antécédent récent connu ou suspecté ou antécédent récent d'un syndrome nécessitant des corticostéroïdes systémiques (> 10 mg d'équivalent prednisone par jour) ou des médicaments immunosuppresseurs, à l'exception des syndromes qui ne devraient pas se reproduire en l'absence d'un déclencheur externe. Les sujets atteints de vitiligo ou de diabète sucré de type I ou d'hypothyroïdie résiduelle due à une thyroïdite auto-immune nécessitant uniquement un remplacement hormonal sont autorisés.
- Sujets atteints d'une affection nécessitant un traitement systémique par corticostéroïdes (> 10 mg par jour d'équivalents de la prednisone), ou par d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours qui précèdent la randomisation. Les stéroïdes inhalés ou topiques et les stéroïdes de substitution surrénalienne à une dose > 10 mg par jour d'équivalents de la prednisone sont autorisés en l'absence de maladie auto-immune active.
- Vaccination vivante atténuée administrée dans les 30 jours avant le traitement.
- Sujets présentant une maladie interstitielle pulmonaire symptomatique ou susceptible d'interférer avec la détection ou la prise en charge de la toxicité pulmonaire liée au médicament suspectée.
- • Tout trouble médical grave ou non contrôlé ou infection active qui, de l'avis du médecin, pourrait accroître le risque associé à la participation au programme ou à l'administration du médicament du programme ou pourrait compromettre la capacité du patient à recevoir la thérapie du programme.
- Sujets atteints de troubles médicaux graves ou non contrôlés.
- Antécédents connus de test positif pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou syndrome d'immunodéficience acquise connu (SIDA).

	<ul style="list-style-type: none"> • Tout résultat de test positif pour le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C indiquant une infection chronique aiguë. • Les patients doivent avoir récupéré des effets d'une intervention chirurgicale majeure ou d'une blessure traumatique importante au moins 14 jours avant la première dose de traitement du programme • La dernière dose de chimiothérapie ou de radiothérapie antérieure (à l'exception de la radiothérapie palliative) a été reçue moins de 3 semaines avant la première dose du traitement du programme • Antécédents de réaction d'hypersensibilité grave à tout anticorps monoclonal. • FAP qui sont enceintes ou qui allaitent <p>Les critères d'éligibilité pour ce programme de besoins médicaux ont été soigneusement envisagés pour assurer la sécurité des patients inclus dans le programme. Il est impératif que les patients répondent parfaitement à tous les critères d'éligibilité.</p>
Durée	<p>Le nivolumab et l'ipilimumab, vous seront fournis gratuitement par Bristol Myers Squibb, sur demande individuelle non-sollicitée du médecin traitant, pour un patient répondant aux critères d'éligibilité précisés dans le protocole, jusqu'à ce que, selon le jugement clinique du médecin traitant, le patient ne retire plus de bénéfice de la poursuite du traitement, ou jusqu'à ce que Bristol Myers Squibb décide d'arrêter le recrutement de nouveaux patients au programme, ou pendant 12 mois après l'approbation du MNP par l'AFMPS au maximum, selon la première éventualité.</p> <p>BMS s'engage à poursuivre le traitement des patients inscrits au programme pendant la durée du traitement pouvant aller jusqu'à 2 ans, aussi longtemps que le patient retire un bénéfice de la poursuite du traitement, selon le jugement clinique du médecin traitant, même si le recrutement de nouveaux patients cesse, sauf si de nouvelles informations scientifiques venaient à s'y opposer.</p>
Conditions de distribution	<p>Si le patient est éligible et si l'inclusion est approuvée par BMS (le médecin traitant recevra une notification automatique de la décision dans les 5 jours ouvrables), puis le patient pourra recevoir les perfusions de nivolumab et d'ipilimumab de la part du médecin traitant. Les patients auront accès au nivolumab et à l'ipilimumab par l'hôpital du médecin traitant. Les médicaments seront livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 3 jours ouvrables après la signature de la lettre d'accord suite à la l'approbation de l'inclusion du patient.</p>
Responsable	<p>Mme. Sandrine Dupont SA Bristol-Myers Squibb Belgium NV Parc de l'Alliance Avenue de Finlande, 4 B-1420 Braine l'Alleud Numéro de téléphone : +32 23 527 152 Adresse e-mail : Sandrine.Dupont@bms.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Les flacons restants doivent être conservés à la pharmacie de l'hôpital et pourront être utilisés pour un nouveau patient, à condition que l'approbation du</p>

	<p>médecin responsable du programme pour l'inclusion de ce nouveau patient ait été obtenue.</p> <p>Après l'arrêt du Programme médical d'urgence, tout médicament non utilisé doit être restitué à Bristol Myers Squibb ou détruit dans un établissement approprié, dès que possible après la fin du programme.</p> <p>La destruction sur site est autorisée à condition que les normes minimales suivantes soient respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les pratiques d'élimination sur site ne doivent pas exposer les humains à des risques liés au médicament. • Les pratiques et les procédures d'élimination sur site sont en accord avec les lois et réglementations applicables, y compris toutes les exigences spécifiques pour les substances contrôlées ou dangereuses. • Des procédures écrites pour l'élimination sur site sont disponibles et sont suivies. Les procédures doivent être classées avec les SOP du centre et un exemplaire doit être remis à BMS sur demande. • Les dossiers sont conservés pour permettre une traçabilité de chaque conteneur, y compris la date d'élimination, la quantité éliminée, et l'identification de la personne ayant éliminé les conteneurs. La méthode d'élimination, c.-à-d., incinérateur, site d'enfouissement sanitaire agréé, ou prestataire d'élimination des déchets agréé, doit être documentée. <p>Il est de la responsabilité du médecin de prendre des dispositions pour l'élimination de tous les conteneurs vides, à condition que des procédures pour l'élimination correcte aient été établies conformément à la législation fédérale, d'État, locales, et aux directives et procédures de l'établissement, et à condition que des registres de destruction soient conservés.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Les effets secondaires les plus fréquents du nivolumab seul sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infections des voies respiratoires supérieures • Diarrhées (selles liquides, souples ou molles), vomissement, nausées, constipation, douleur à l'estomac • Eruption cutanée, parfois avec vésicules, démangeaisons • Sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre, œdème (gonflement) • Diminution de l'appétit • Maux de tête • Souffle court (dyspnée), toux • Douleur dans les muscles, les os (douleur musculosquelettique) et les articulations (arthralgie) <p>Les effets secondaires les plus fréquents du nivolumab en association avec l'ipilimumab sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner fatigue ou prise de poids), augmentation de l'activité de la glande thyroïde (pouvant entraîner un rythme cardiaque rapide, de la transpiration et une perte de poids), infections des voies respiratoires supérieures • Diminution de l'appétit, altération du goût • Inflammation des nerfs (entraînant engourdissements, faiblesse, picotements, sensations de brûlures au niveau des bras et des jambes), maux de tête, sensation vertigineuse

	<ul style="list-style-type: none"> • Pression artérielle élevée (hypertension) • Son de la voix anormal (dysphonie) • Essoufflement (dyspnée), toux • Inflammation des intestins (colite), diarrhées (selles liquides, souples ou molles), constipation, vomissement, nausées, douleur de l'estomac, aphtes et herpès labial (stomatite) • Eruption cutanée, parfois avec vésicules, démangeaisons, douleur des mains ou de la plante des pieds, éruption cutanée ou rougeur de la peau, peau sèche, picotements et sensibilité évoluant vers une rougeur symétrique, gonflement et douleur principalement de la paume de la main et de la plante du pied (syndrome d'érythrodermie palmo-plantaire) • Douleur dans les articulations (arthralgie), douleurs dans les muscles et les os (douleurs musculo-squelettiques), spasmes musculaires • Excès de protéines dans les urines • Sensation de fatigue ou de faiblesse, fièvre, œdème (gonflement) • <p><u>Contact pour le rapportage d'informations relatives à la sécurité d'emploi :</u> Le médecin traitant devra rapidement signaler à BMS tous les événements indésirables et autres événements à signaler en anglais par courrier électronique adressé à worldwide.safety@bms.com, dans un délai d'un (1) jour ouvrable ou de trois (3) jours calendaires, selon la durée la plus courte, après la prise de connaissance de l'événement en utilisant le formulaire de signalement d'effets indésirables RD-FRM-SOP-006991-5 disponible dans l'Annexe 8.</p> <p>Le médecin traitant devra se conformer aux demandes de suivi raisonnables de BMS.</p> <p><u>Contact en cas de questions relatives à la sécurité d'emploi et au signalement d'événements indésirables :</u> Avenue de Finlande, 4 B-1420 Braine l'Alleud E-mail : safety_belgium@bms.com Fax : 02 352 75 66</p>
--	--

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Opdivo en Yervoy
Naam actieve substantie	nivolumab en ipilimumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>De tweedelijsbehandeling van volwassen patiënten met een inoperabel kwaadaardig pleuraal mesothelioom.</p> <p>Aanbevolen dosis voor de behandeling van tweedelijs inoperabel kwaadaardig pleuraal mesothelioom:</p> <p>COMBINATIETHERAPIE</p> <p>De aanbevolen dosis voor nivolumab in combinatie met ipilimumab is 3 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten om de 2 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit of maximaal 2 jaar.</p> <p>De aanbevolen dosis voor ipilimumab in combinatie met nivolumab is 1 mg/kg als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, elke 6 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit of maximaal 2 jaar.</p> <p>Op de dag van infusie van zowel nivolumab als ipilimumab moet eerst nivolumab worden toegediend. Ipilimumab zal altijd worden toegediend na nivolumab en zal ten minste 30 minuten na voltooiing van de nivolumab-infusie starten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • De totale dosis nivolumab in mg = het gewicht van de patiënt in kg × de voorgeschreven dosis in mg/kg. Het volume nivolumabconcentraat om de dosis te bereiden (ml) = de totale dosis in mg, gedeeld door 10 (de sterkte van het nivolumabconcentraat is 10 mg/ml). • De totale dosis ipilimumab in mg = het gewicht van de patiënt in kg × de voorgeschreven dosis in mg/kg. Het volume ipilimumabconcentraat om de dosis te bereiden (ml) = de totale dosis in mg, gedeeld door 5 (de sterkte van het ipilimumabconcentraat is 5 mg/ml).
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Inclusiecriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met nivolumab en/of ipilimumab en/of een lopende klinische studie voor de beoogde indicatie van dit programma. • De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met de alternatieve therapiën die commercieel beschikbaar zijn EN voor de betreffende aandoening worden tergubetaald, in overeenstemming met klinische richtlijnen, omwille van werkzaamheids- en/of veiligheidsproblemen. De patiënten moeten duidelijk en volledig geïnformeerd zijn door de behandelend arts en het toestemmingsformulier hebben ondertekend voorafgaand aan het opstarten van de behandeling.

Doelgroep :

- Histologisch aangetoonde diagnose kwaadaardig pleuraal mesotheliom (malignant pleural mesothelioma, MPM).
- Eerdere behandeling met ten minste 1 systemische chemotherapielij, inclusief op platina gebaseerde doublet-chemotherapie
- Performancesstatus volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0-1-2.
- Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar.
- Laboratoriumwaarden aan de screening moeten voor aanvang van de behandeling aan de volgende criteria voldoen:
 - i) WBC's $\geq 2000/\mu\text{L}$
 - ii) Neutrofielen $\geq 1500/\mu\text{L}$
 - iii) Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - iv) Hemoglobine $\geq 9,0 \text{ g/dL}$
 - v) Serumcreatinine van $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ of creatinineklaring (CrCl) $> 40 \text{ ml/minuut}$ (met behulp van Cockcroft/Gault-formule)
 - (1). Vrouw CrCl= $[(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 0,85] \div (72 \times \text{serumcreatinine in mg/dL})$
 - (2). Man CrCl= $[(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 1,00] \div (72 \times \text{serumcreatinine in mg/dL})$
 - vi) AST $\leq 3 \times \text{ULN}$
 - vii) ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$
 - viii) Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (behalve patiënten met het syndroom van Gilbert, die een totaal bilirubine $< 3,0 \text{ mg/dl}$ moeten hebben)
- Hersteld van alle toxiciteiten geassocieerd met eerdere behandeling, tot aanvaardbare baselinestatus, of een National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v4.0) Grad van 0 of 1, behalve voor toxiciteiten die niet als een veiligheidsrisico worden beschouwd, zoals alopecia of vitiligo
- Nivolumab +/- ipilimumab wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden (women of childbearing potential, WOCBP) en geen effectieve anticonceptie toepassen, tenzij de klinische voordelen opwegen tegen het potentiële risico. Effectieve anticonceptie moet worden toegepast gedurende minstens 5 maanden na de laatst toegediende dosis geneesmiddel van het programma. Mannen die nivolumab en ipilimumab krijgen en die seksueel actief zijn met WOCBP, moeten anticonceptie toepassen voor een periode van 7 maanden na de laatste dosis geneesmiddel van het programma.
-

Exclusiecriteria

	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met primitief peritoneaal, pericardiaal, testes of tunica vaginalis mesotheloom. • Patiënten met onbehandelde hersenmetastasen zijn uitgesloten. Patiënten komen in aanmerking als hersenmetastasen worden behandeld en patiënten neurologisch zijn teruggekeerd naar baseline (behalve voor resterende tekenen of symptomen gerelateerd aan de behandeling van de hersenmetastasen gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan inschrijving. Daarnaast moeten proefpersonen asymptomatisch zijn en moeten ze zowel gestopt zijn met corticosteroïden, ofwel gedurende minstens 2 weken voorafgaand aan de eerste behandeling een stabiele of afnemende dosis van < 10 mg dagelijkse prednison (of equivalent) gebruiken. • Eerdere behandeling met een anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2- anti-CD137, anti-CTLA-4-antilichaam, of enig ander antilichaam of geneesmiddel dat zich specifiek richt tegen co-stimulatie van T-cellen of checkpoint signaalpaden. • Patiënten met voorgaande kwaadaardige kankers (behalve niet-melanome huidkankers en in-situ kankers zoals de volgende: blaas, maag, dikke darm, cervicaal/dysplasie, melanoom of borsten) worden uitgesloten tenzij volledige remissie werd bereikt ten minste 3 jaar vóór inclusie in het programma en er geen bijkomende behandeling nodig is of nodig zou kunnen zijn tijdens de programmaperiode. • Andere actieve maligniteit die een gelijktijdige ingreep vereist • Alle actieve of recente voorgeschiedenis van een bekende of vermoede auto-immuunziekte of een recente voorgeschiedenis van een syndroom waarvoor systemische corticosteroïden (> 10 mg prednison-equivalent per dag) of immunosuppressiva nodig waren, behalve voor syndromen waarvan niet wordt verwacht dat ze terugkeren bij afwezigheid van een externe trekker. Patiënten met vitiligo of type I diabetes mellitus of resterende hypothyreoïdie als gevolg van auto-immuunthyreoïditis waarvoor alleen hormoonvervanging nodig is, zijn toegestaan. • Personen met een aandoening die systemisch moet worden behandeld met ofwel corticosteroïden (> 10 mg dag prednison of gelijkwaardig) of andere immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen vóór de eerste behandeling. Geïnhaleerde of topische steroïden en bijniervervangende steroïden aan > 10 mg prednison per dag en equivalent zijn toegestaan indien er geen actieve auto-immuunziekte is. • Levende verzwakte vaccinatie toegediend binnen 30 dagen voorafgaand aan de behandeling • Personen met interstitiële longziekte die symptomatisch is of de detectie of het beheer van verdachte geneesmiddelgerelateerde pulmonaire toxiciteit kan verstoren. • Elke ernstige of ongecontroleerde medische aandoening of actieve infectie die, naar het oordeel van de arts, het risico in verband met deelname aan het programma of toediening van het geneesmiddel zou kunnen doen toenemen of het vermogen van de patiënt om programmatherapie te ontvangen zou aantasten. • Gekende voorgeschiedenis van positief testen voor humaan immunodeficiëntievirus (human immunodeficiency virus, hiv) of verworven immunodeficiëntiesyndroom (acquired immunodeficiency syndrome, aids).
--	--

- Een positief testresultaat voor hepatitis B-virus of hepatitis C-virus, hetgeen wijst op acute chronische infectie
- Patiënten moeten ten minste 14 dagen vóór de eerste dosis van de programmabehandeling zijn hersteld van de effecten van een grote operatie of aanzienlijk traumatisch letsel
- De laatste dosis van eerdere chemotherapie of bestralingstherapie (met uitzondering van palliatieve radiotherapie) werd minder dan 3 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de programmabehandeling ontvangen
- Voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreacties voor alle monoklonale antilichamen
- WOCBP die zwanger zijn of borstvoeding geven.

De geschiktheidscriteria voor dit medisch noodprogramma werden zorgvuldig overwogen om de veiligheid van de programmapatiënten te verzekeren. Het is noodzakelijk dat patiënten volledig beantwoorden aan alle geschiktheidscriteria.

Looptijd	<p>Nivolumab en ipilimumab worden gratis ter beschikking gesteld door Bristol Myers Squibb op individuele basis na een spontaan verzoek van de behandelende arts voor een patiënt die voldoet aan de geschiktheidscriteria vermeld in het document, totdat, naar het klinisch oordeel van de behandelend arts, de patiënt geen baat meer heeft bij voortzetting van de behandeling, of tot Bristol Myers Squibb beslist om te stoppen met het inschrijven van nieuwe patiënten in het programma of tot een maximum van 12 maanden na MNP goedkeuring door het FAGG, afhankelijk van wat het eerste komt.</p> <p>BMS verbindt er zich toe om door te gaan met de behandeling van patiënten die zijn ingeschreven in het programma tijdens de 2-jarige behandelingsduur, zolang de patiënt baat heeft bij de voortzetting van de behandeling naar het klinisch oordeel van de behandelend arts, ook als de inschrijving van nieuwe patiënten is gestopt, tenzij nieuwe wetenschappelijke informatie dit zou tegenhouden.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Als de patiënt geschikt is en de inclusie is goedgekeurd door BMS (de behandelend arts ontvangt een automatische kennisgeving van de beslissing binnen 5 werkdagen), kan de patiënt nivolumab- en ipilimumabinfusies ontvangen van de behandelend arts. Patiënten hebben toegang tot nivolumab en ipilimumab via het ziekenhuis van de behandelend arts. De geneesmiddelen zullen worden afgeleverd bij de ziekenhuisapotheek binnen 3 werkdagen na het invullen van de Toestemmingsbrief die volgt op de goedkeuring van inclusie van de patiënt.</p>
Verantwoordelijke	<p>Mevr. Sandrine Dupont SA Bristol-Myers Squibb Belgium NV Parc de l'Alliance Avenue de Finlande, 4 B-1420 Braine l'Alleud Telefoonnr.: +32 23527152 E-mail: Sandrine.Dupont@bms.com</p>

<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Resterende flacons moeten worden bewaard bij de ziekenhuisapotheek en kunnen worden gebruikt voor een nieuwe patiënt, mits de goedkeuring van de verantwoordelijke arts van het programma voor opname van deze nieuwe patiënt is verkregen.</p> <p>Na het stoppen met het medisch noodprogramma zal alle ongebruikte medicatie worden teruggestuurd naar Bristol Myers Squibb of vernietigd worden in een geschikte faciliteit zo snel mogelijk na de voltooiing van het programma.</p> <p>On-site vernietiging is toegestaan, mits aan de volgende minimale normen wordt voldaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • On-site afvalverwerkingspraktijken mogen mensen niet blootstellen aan risico's van het geneesmiddel. • On-site afvalverwerkingspraktijken en procedures zijn in lijn met de geldende wet- en regelgeving, inclusief speciale vereisten voor gecontroleerde of gevaarlijke stoffen. • Schriftelijke procedures voor on-site afvalverwerking zijn beschikbaar en worden gevolgd. De procedures moeten worden geklasseerd bij de SOP's van het centrum en een kopie verstrekt aan BMS op aanvraag. • Gegevens worden bijgehouden voor traceerbaarheid van elke verpakking, inclusief de datum van afvoer, de hoeveelheid afgevoerd, en de identificatie van de persoon die de containers heeft verwijderd. De afvoermethode, d.w.z. verbrandingsinstallatie, gelicentieerde stortplaats, of vergunde afvalverwerker moet worden gedocumenteerd. <p>Het is de verantwoordelijkheid van de arts om te zorgen voor verwijdering van alle lege verpakkingen, op voorwaarde dat de procedures voor afvalverwerking zijn vastgelegd volgens de toepasselijke federale, nationale, lokale en institutionele richtlijnen en procedures, en op voorwaarde dat toepasselijke verwijderingsrapporten worden bewaard.</p>
--	---

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De meest voorkomende bijwerkingen van nivolumab zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecties van de bovenste luchtwegen • Diarree (waterige, dunne of zachte ontlasting), braken, misselijkheid, constipatie, buikpijn • Huiduitslag, soms met blaren, jeuk • Zich moe of zwak voelen, koorts, oedeem (zwellling) • Verminderde eetlust • Hoofdpijn • Kortademigheid (dyspneu), hoest • Pijn in de spieren, botten (pijn aan het skeletspierstelsel) en gewrichten (artralgie) <p>De meest voorkomende bijwerkingen van nivolumab gecombineerd met ipilimumab zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Te weinig werkende schildklier (wat kan leiden tot vermoeidheid of toename in lichaamsgewicht), te snel werkende schildklier (wat kan leiden tot een versnelde hartslag, zweten en gewichtsverlies), infecties van de bovenste luchtwegen • Verminderde eetlust, veranderde smaak • Ontsteking van de zenuwen (wat kan leiden tot voor gevoelloosheid, zwakte, een tintelend gevoel of brandende pijn in de armen en benen) hoofdpijn, duizeligheid • Hoge bloeddruk (hypertensie) • Veranderd stemgeluid bij praten (dysfonie) • Ademnood (dyspneu), hoesten • Ontsteking van de darmen (colitis), diarree (waterige, losse of zachte ontlasting), braken, verstopping (constipatie), braken, misselijkheid, buikpijn, zweren en koortsblaasjes in de mond (stomatitis) • Huiduitslag, soms met blaren, jeuk, pijn aan de handen of voetzolen, uitslag of roodheid van de huid, droge huid, tintelend gevoel en gevoeligheid dat zich kan uitbreiden tot symmetrisch verdeelde roodheid, zwellling en pijn voornamelijk aan de onderkant van uw voet en de binnenkant van uw hand (palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom) • Pijn in de gewrichten (artralgie), pijn in de spieren en botten (skeletspierstelselpijn), spierspasmen • Eiwit in de urine (waargenomen in test) • Zich moe of zwak voelen, koorts, uw lichaam houdt te veel vocht vast (oedeem) <p><u>Contactgegevens voor veiligheidsinformatie:</u> De behandelend arts zal aan BMS alle bijwerkingen en andere meldbare voorvallen rapporteren in het Engels door een e-mail te sturen naar worldwide.safety@bms.com en dit onmiddellijk, binnen één (1) werkdag of drie (3) kalenderdagen, wat het kortst is, nadat het voorval werd waargenomen, met behulp van het Bijwerkingenformulier RD-FRM-SOP-006991-5 formulier in bijlage 8.</p> <p>De behandelend arts zal voldoen aan redelijke opvolgingsvragen van BMS.</p>
---	---

	<p><u>Neem in geval van vragen met betrekking tot de veiligheid en melding van bijwerkingen contact op met:</u> Avenue de Finlande, 4 B-1420 Braine l'Alleud E-mail: safety_belgium@bms.com Fax: 02 352 75 66</p>
--	---