

## Summarized Information\_English

Product Name	Durvalumab 50 mg/mL solution for IV infusion
Active substance	Durvalumab
Indication and conditions of use	<p>The Indication for the Medical Need program is the first-line treatment in patients with unresectable biliary tract cancers.</p> <p>Durvalumab will be administered Q3W on Day 1 of each 3-week cycle for up to 8 cycles. Gemcitabine+cisplatin will be administered on Days 1 and 8 of each 3-week cycle for up to 8 cycles. On Day 1, durvalumab will be administered first followed by gemcitabine+cisplatin, with 1 hour between infusions. Durvalumab monotherapy will then be administered Q4W. If the Treating Physician believes it is beneficial for the patient, gemcitabine and/or cisplatin therapy can be continued after 8 cycles, however durvalumab must be administered Q4W.</p> <p><u>Durvalumab</u>: is available as an IV solution for infusion with a formulation concentration of 50 mg/mL. The recommended dose of durvalumab is 1500 mg for patients weighing &gt;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 15 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, but if the infusion is interrupted, the total allowed infusion time should not exceed 4 hours at room temperature.</p> <p>If there is a dosing delay while on the Q3W schedule, all future dosing days should be delayed so the intervals between dosing are always at least 21 days. If treatment with durvalumab is delayed, the cycle number and week number should be delayed until treatment with durvalumab resumes.</p> <p><u>Standard of care (SOC; chemotherapy)</u>: Standard treatment with gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>) / cisplatin (25 mg/m<sup>2</sup>) will be administered on Days 1 and 8 Q3W via IV infusion from Cycle 1 for up to 8 cycles and according to prescribing information or treatment guidance in general use by the hospital/clinic. However, if the Treating Physician assesses that an individual patient may benefit from continuation of chemotherapy (gemcitabine and cisplatin, and more commonly gemcitabine) beyond 8 cycles until disease progression, then it is at the Treating Physician's discretion to do so if aligned with the current local clinical practice.</p> <p>Any deviation from standard chemotherapy treatment pattern (8 cycles as stated above), needs to be documented accordingly.</p> <p>For gemcitabine/cisplatin, dosing modifications and delays should be managed according to local prescribing guidelines.</p>

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><b><u>Inclusion Criteria:</u></b></p> <p>Patients must meet all of the following clinical criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The patient is not eligible for a clinical trial running with durvalumab and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.</li> <li>2. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and reimbursed alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.</li> </ol> <p><b>Informed consent</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Capable of giving signed informed consent, which includes compliance with the requirements and restrictions listed in the ICF and in this protocol.</li> <li>4. Provision of a signed and dated written ICF before any mandatory program-specific procedures, sampling and analyses are performed.</li> </ol> <p><b>Age</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Aged 18 years and over at the time of screening.</li> </ol> <p><b>Type of patient and disease characteristics</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Have not received systemic treatment for locally advanced or metastatic BTC and who are not eligible for enrolment in a durvalumab plus gemcitabine/cisplatin clinical study.</li> <li>7. Patients who develop recurrent disease &gt;6 months after surgery with curative intent and, if given, &gt;6 months after the completion of adjuvant therapy (chemotherapy and/or radiation) will be eligible.</li> <li>8. A World Health Organization (WHO)/ ECOG performance score of 0 or 1 at enrolment.</li> <li>9. At least one lesion that qualifies as a RECIST 1.1 Target Lesion (TL) at baseline.</li> <li>10. No previous exposure to immune-mediated therapy, including but not limited to: other anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1, and anti-PD-L2 antibodies, excluding therapeutic anticancer vaccines.</li> <li>11. Adequate organ and marrow function, as defined below: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Haemoglobin <math>\geq 9.0</math> g/dL</li> <li>b. Absolute neutrophil count <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math></li> <li>c. Platelet count <math>\geq 100 \times 10^9/L</math></li> <li>d. Serum bilirubin <math>\leq 2.0 \times</math> upper limit of normal (ULN); this will not apply to patients with confirmed Gilbert's syndrome. Any clinically significant biliary obstruction should be resolved before enrolment.</li> </ol> </li> </ol>
---	--

	<p>e. Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) <math>\leq 2.5 \times \text{ULN}</math>; for patients with hepatic metastases, AST and ALT <math>\leq 5 \times \text{ULN}</math></p> <p>f. Creatinine clearance (CL) <math>&gt; 50 \text{ mL/min}</math> per 24-hour urine or as calculated by Cockcroft-Gault (using actual body weight):</p> <p><b>Males:</b> Creatinine CL (mL/min) = <math>\frac{\text{weight (kg)} \times (140\text{-age})}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}}</math></p> <p><b>Females:</b> Creatinine CL (mL/min) = <math>\frac{\text{weight (kg)} \times (140\text{-age}) \times 0.85}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}}</math></p> <p>12. Must have a life expectancy of at least 12 weeks.</p> <p>13. Willing and able to comply with the protocol for the duration of this MNP including undergoing treatment and scheduled visits and examination including follow up.</p> <p><b>Weight</b></p> <p>14. Body weight of 30 kg or more.</p> <p><b>Sex</b></p> <p>15. Male or female</p> <p><b>Other</b></p> <p>16. Patients with hepatitis B virus (HBV) infection, characterised by positive hepatitis B surface antigen (HBsAg) and/or hepatitis B core antibodies (anti-HBcAb) with detectable HBV deoxyribonucleic acid (DNA) (<math>\geq 10 \text{ IU/mL}</math> or above the limit of detection per local lab standard), must receive antiviral therapy before enrolment, as per institutional practice, to ensure adequate viral suppression. Patients must remain on antiviral therapy for the duration of their participation in the MNP and for 6 months after the last dose of MNP treatment. Patients who test positive for anti-hepatitis B core (HBc) with undetectable HBV DNA (<math>&lt; 10 \text{ IU/mL}</math> or under the limit of detection per local lab standard) do not require anti-viral therapy unless HBV DNA exceeds <math>10 \text{ IU/mL}</math> or reaches detectable limits per local laboratory during the course of treatment. Patients with active co-infection of HBV or hepatitis C virus (HCV) as evidenced by positive anti-HCV antibody and actively co-infected with HBV and hepatitis D virus (HDV) are not eligible.</p> <p><b><u>Exclusion criteria</u></b></p> <p>Patients meeting any of the following criteria are not eligible for the program:</p> <p><b>Medical conditions</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. History of allogeneic organ transplantation.</li> <li>2. 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 Wegener syndrome [granulomatosis with polyangiitis, Graves'</li> </ol>
--	--

	<p>disease, rheumatoid arthritis, hypophysitis, uveitis, etc]). The following are exceptions to this criterion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients with vitiligo or alopecia.</li> <li>- Patients with hypothyroidism (e.g., following Hashimoto syndrome) stable on hormone replacement.</li> <li>- Any chronic skin condition that does not require systemic therapy</li> <li>- Patients with an active disease in the last 5 years may be included but only after consultation with the Treating Physician</li> <li>- Patients with celiac disease controlled by diet alone</li> </ul> <p>3. Uncontrolled intercurrent illness, including but not limited to: ongoing or active infection, symptomatic congestive heart failure, uncontrolled hypertension, unstable angina pectoris, uncontrolled cardiac arrhythmia, active interstitial lung disease (ILD), serious chronic GI conditions associated with diarrhoea, or psychiatric illness/social situations that would limit compliance with program requirement, substantially increase risk of incurring AEs, or compromise the patient's ability to give written informed consent.</p> <p>4. History of another primary malignancy except for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Malignancy treated with curative intent and with known active disease <math>\geq 5</math> years before the first dose of MNP treatment and of low potential risk for recurrence</li> <li>- Adequately treated non-melanoma skin cancer or lentigo maligna without evidence of disease</li> <li>- Adequately treated carcinoma in situ without evidence of disease</li> </ul> <p>5. History of leptomeningeal carcinomatosis.</p> <p>6. History of active primary immunodeficiency.</p> <p>7. Active infection including tuberculosis (TB) (clinical evaluation that includes clinical history, physical examination and radiographic findings, and TB testing in line with local practice), or human immunodeficiency virus (HIV; positive HIV 1/2 antibodies).</p> <p>8. Any unresolved toxicity NCI Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) Grade <math>\geq 2</math> from a previous anticancer therapy, except for alopecia, vitiligo, and the laboratory values defined in the inclusion criteria.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients with Grade <math>\geq 2</math> neuropathy will be evaluated on a case-by-case basis after consultation with the Treating Physician.</li> <li>- Patients with irreversible toxicity not reasonably expected to be exacerbated by treatment with durvalumab may be included only after consultation with the Treating Physician.</li> </ul> <p>9. Brain metastases or spinal cord compression (including asymptomatic and adequately treated disease). Patients with suspected brain metastases at screening should have a</p>
--	--

	<p>magnetic resonance image (MRI; preferred) or computed tomography (CT) scan, each preferably with IV contrast of the brain before MNP entry.</p> <p>10. Known allergy or hypersensitivity to any of the MNP treatments or MNP treatment excipients.</p> <p>11. Ampullary carcinoma</p> <p><b>Prior/concomitant therapy</b></p> <p>12. Any concurrent chemotherapy (other than that specified in the MNP treatment), IMP, biologic, or hormonal therapy for cancer treatment. Concurrent use of hormonal therapy for non-cancer-related conditions (e.g., hormone replacement therapy) is acceptable.</p> <p>13. Radiation therapy, including palliative radiation, is not allowed before entering the MNP, except for radiation given in an adjuvant setting.</p> <p>14. Receipt of live attenuated vaccine within 30 days before the first dose of MNP treatment. Note that patients, if enrolled, should not receive live vaccine while receiving MNP treatment and up to 30 days after the last dose of MNP treatment.</p> <p>15. Major surgical procedure (as defined by the Treating Physician) within 28 days before the first dose of MNP treatment. Note that minor surgery of isolated lesions for palliative intent is acceptable if performed more than 14 days before the first dose of MNP treatment.</p> <p>16. Received prior immune-mediated therapy, including but not limited to other anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-CTLA-4.</p> <p>17. Prior locoregional therapy such as radioembolisation.</p> <p>18. Current or prior use of immunosuppressive medication within 14 days before the first dose of durvalumab. The following are exceptions to this criterion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intranasal, inhaled, or topical steroids, or local steroid injections (e.g., intra-articular injection).</li> <li>- Systemic corticosteroids at physiologic doses not to exceed 10 mg/day of prednisone or its equivalent.</li> <li>- Steroids as pre-medication for hypersensitivity reactions (e.g., CT scan pre-medication).</li> </ul> <p>19. Participation in a clinical study with an IMP administered within the last 3 months.</p> <p>20. 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.</p> <p>21. Previous randomisation or treatment in a previous durvalumab clinical study, regardless of treatment arm assignment.</p> <p><b>Other exclusions</b></p>
--	--

	<p>22. 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+gemcitabine+cisplatin or 90 days after the last dose of durvalumab monotherapy.</p> <p>23. Judgement by the Treating Physician that the patient should not participate in the MNP if the patient is unlikely to comply with MNP procedures, restrictions, and requirements.</p> <p>24. Active infection of HCV as evidenced by detectable HCV ribonucleic acid (RNA) per local laboratory. Patients who test positive for HCV antibody may be enrolled if HCV RNA is undetectable.</p> <p><b><u>Handling of the Request:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The treating physician will check ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the program.</li> <li>- The motivated request (respect of unmet medical need definition) by the treating physician for an individual patient supply of Durvalumab, 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.</li> <li>- 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 Durvalumab available to the patient through the pharmacist. 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 Durvalumab to AstraZeneca's designee, Clinigen Group, who are managing the administrative aspects of the CUP.</li> <li>- 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.</li> <li>- Clinigen is the CUP service provider of AstraZeneca to provide and distribute Durvalumab within the CUP as permitted under EU / local regulations. Clinigen provides the portal "Cliniport" to register any patient request for Durvalumab treatment submitted by licensed treating physicians. Clinigen guides the treating physician through the process of review and access to Durvalumab.</li> <li>- The initiation and conduct of the treatment with Durvalumab for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician.</li> </ul>
Duration of the program	Durvalumab 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 Medical Need Program on the 12 September 2022 until the reimbursement decision (positive or negative) is known provided that there is an unmet medical need.

	<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.</p> <p>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 Belgium the applicant will continue to provide the medicinal product following the modalities of the closed program.</p>
Conditions of distribution	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 Durvalumab to AstraZeneca through their partner, Clinigen Group, who will manage the distribution of Durvalumab to site. 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 to the patient in a hospital/clinical setting.
Responsible of the program	<p>AstraZeneca AB, 151 85, Södertälje, Sweden</p> <p>Local contact: AstraZeneca NV/SA +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	The medication delivered for an individual patient request in the context of a Medical Need Program can only be used for that particular patient. The physician is responsible for destruction of the unused material.
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. 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><b>Possible side effects and risks linked with durvalumab</b> A lot of the side effects seen with durvalumab 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 to allow the side effects to get better. The most important possible side effects, which are listed below, may occur because of the way durvalumab works on the immune system, and they have been seen in patients treated with durvalumab in clinical studies. Side effects like these have also been seen in clinical studies with other drugs that are similar to durvalumab. 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.</p> <p><u>Very common side effects (those which affect more than 1 in 10 patients treated):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhoea</li> <li>• Abdominal pain: which is pain anywhere in your belly from your ribs to your pelvis</li> <li>• Rash/dry itchy skin</li> <li>• Upper respiratory tract infection: which is an infection in your nose, throat, and upper airways including your pharynx, larynx, and bronchi</li> <li>• Cough</li> <li>• Fever</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Common side effects (which affect between 1 in 100 and 1 in 10 patients treated):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peripheral oedema: Build-up of fluid causing swelling in the legs</li> <li>• 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.</li> <li>• Pneumonia: swelling (inflammation) in the tissue in one or both lungs usually caused by a (bacterial) infection.</li> </ul>
--	--



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamed lungs (pneumonitis): Symptoms may include, but are not limited to, a new or worsening cough and shortness of breath possibly with fever.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Changes in lab tests related to liver function</li> <li>• 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. <b>Tell your doctor right away</b> if you experience any of these symptoms even if it has been several days after the infusion has been completed.</li> <li>• Increased levels of enzymes called amylase and lipase in the pancreas: These enzymes are markers of how your pancreas is working.</li> <li>• 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.</li> <li>• Pain in muscles and joints (myalgia)</li> <li>• Teeth infection or infected soft tissue in the mouth (dental and oral soft tissue infections)</li> <li>• Flu (influenza)</li> <li>• Hoarse voice</li> <li>• Pain when you pee (painful urination)</li> <li>• Night sweats</li> <li>• Fungal infection in the mouth (oral thrush)</li> </ul> <p><u><a href="#">Uncommon side effects (which affect between 1 in 1000 and 1 in 100 patients treated):</a></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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). <b>Tell your doctor right away</b> if you have any of these symptoms.</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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. <b>Tell your doctor immediately</b> if you develop any of these symptoms.</li> <li>• 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.</li> <li>• Inflamed kidneys</li> <li>• Inflamed skin (dermatitis)</li> <li>• Inflamed thyroid gland (thyroiditis)</li> <li>• Scarring of lung tissue (interstitial lung disease)</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Rare side effects (affects between 1 in 10,000 and 1 in 1,000 patients treated)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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. <b>Tell your doctor right away</b> if you have any of these symptoms.</li> <li>• 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.</li> <li>• Blistering and break down of the skin, mouth, and other mucous membranes (called pemphigoid).</li> <li>• Inflamed heart muscle (myocarditis). Symptoms can include chest pain, rapid or abnormal heartbeat, shortness of breath and swollen legs. <b>Tell your doctor right away</b> if you experience any of these symptoms.</li> <li>• Swelling of the brain (encephalitis)</li> <li>• 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. <b>Tell your doctor right away</b> if you have problems swallowing, or if you start to feel weak very quickly and you are having trouble breathing.</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Imbalance in body fluids and electrolytes (diabetes insipidus)</li><li>• 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.</li><li>• Decreased levels of cells that help your blood clot (immune thrombocytopenia).</li></ul> <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 durvalumab à 50 mg/ml pour perfusion IV
Nom de la substance active	Durvalumab
Indication et conditions d'utilisation	<p>L'indication du programme médical d'urgence est le traitement de première ligne chez les patients atteints de cancers des voies biliaires non résécables.</p> <p>Le durvalumab sera administré toutes les 3 semaines au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines pendant 8 cycles. La gemcitabine et la cisplatine seront administrées aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines pendant 8 cycles. Au jour 1, le durvalumab sera administré en premier suivi de la gemcitabine et de la cisplatine avec 1 heure entre les perfusions. Par la suite, le durvalumab en monothérapie sera administré toutes les 4 semaines. Si le médecin traitant pense que c'est bénéfique pour le patient, le traitement par la gemcitabine et/ou la cisplatine peut être continué après 8 cycles, cependant le durvalumab doit être administré toutes les 4 semaines.</p> <p>Le durvalumab est disponible sous forme de solution IV pour perfusion avec une concentration de formulation de 50 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 15 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 mais si la perfusion est interrompue, le temps de perfusion total autorisé ne doit pas dépasser 4 heures à température ambiante.</p> <p>S'il y a un retard de dosage du schéma posologique d'une prise toutes les 3 semaines, tous les jours de dosage futurs doivent être retardés afin que les intervalles entre les dosages soient toujours d'au moins 21 jours. Si le traitement par le durvalumab est retardé, le numéro du cycle et le numéro de semaine doivent être reportés jusqu'à ce que le traitement par durvalumab reprenne.</p> <p>Traitement standard (SOC ; chimiothérapie) : le traitement standard avec la gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup>)/cisplatine (25 mg/m<sup>2</sup>) sera administré les jours 1 et 8 toutes les 3 semaines par perfusion IV à partir du cycle 1 jusqu'à 8 cycles et selon les informations de prescription ou les conseils de traitement d'usage général utilisé par l'hôpital/la clinique. Cependant, si le médecin traitant estime qu'un patient individuel peut bénéficier de la poursuite de la chimiothérapie (gemcitabine et cisplatine, et plus communément gemcitabine) au-delà de 8 cycles jusqu'à la progression de</p>

	<p>la maladie, il est alors à la discrétion du médecin traitant de le faire s'il est aligné sur la pratique clinique locale actuelle.</p> <p>Tout écart par rapport au schéma de traitement de chimiothérapie standard (8 cycles comme indiqué ci-dessus) doit être documenté en conséquence.</p> <p>Pour la gemcitabine/cisplatine, les modifications de dosage et les retards doivent être gérés conformément aux directives de prescription locales.</p>
<p>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme</p>	<p><b><u>Critères d'inclusion :</u></b></p> <p>Les patients doivent répondre à tous les critères cliniques suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le/la patient(e) n'est pas éligible à un essai clinique en cours avec le durvalumab et/ou à un essai clinique en cours dans l'indication envisagée de ce programme.</li> <li>2. Le patient ne peut être traité de manière satisfaisante au moyen des traitements alternatifs approuvés et remboursés, conformément aux directives cliniques, pour des raisons d'efficacité et/ou des questions de sécurité.</li> </ol> <p><b>Consentement éclairé</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Capable de donner un consentement éclairé signé, y compris le respect des exigences et des restrictions énumérées dans le FCE et dans ce protocole.</li> <li>4. Fourniture d'un FCE écrit signé et daté avant toute procédure, échantillonnage et analyse obligatoires spécifiques au programme.</li> </ol> <p><b>Âge</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Âgé de 18 ans ou plus au moment de la sélection.</li> </ol> <p><b>Type de patient et caractéristiques de la maladie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. N'ont pas reçu de traitement systémique pour le CVB localement avancé ou métastatique et qui ne sont pas éligibles pour l'inclusion à une étude clinique sur le durvalumab plus gemcitabine/cisplatine.</li> <li>7. Les patients qui développent une maladie récurrente &gt;6 mois après la chirurgie à visée curative et, si elle est administrée, &gt;6 mois après la fin du traitement adjuvant (chimiothérapie et/ou radiothérapie) seront éligibles.</li> <li>8. Un score de performance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) / ECOG de 0 ou 1 à l'inclusion.</li> <li>9. Au moins une lésion qualifiée de lésion cible (LC) RECIST 1.1 au départ.</li> <li>10. Aucune exposition antérieure à une thérapie à médiation immunitaire, y compris, mais sans s'y limiter : d'autres anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-PD-L2, à l'exclusion des vaccins thérapeutiques anticancéreux.</li> <li>11. Fonction adéquate des organes et de la moelle, telle que définie ci-dessous : <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Hémoglobine <math>\geq 9.0</math> g/dl</li> <li>b. Nombre absolu de neutrophiles <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> </ol> </li> </ol>

	<p>c. Numération plaquettaire <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></p> <p>d. Bilirubine sérique <math>\leq 2,0 \times</math> limite supérieure de la normale (LSN) ; cela ne s'appliquera pas aux patients atteints du syndrome de Gilbert confirmé. Toute obstruction biliaire cliniquement significative doit être résolue avant l'inclusion.</p> <p>e. Aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) <math>\leq 2,5 \times</math> LSN ; pour les patients avec métastases hépatiques, AST et ALT <math>\leq 5 \times</math> LSN</p> <p>f. Clairance de la créatinine (CL) <math>&gt; 50</math> ml/min par urine de 24 heures ou telle que calculée par Cockcroft-Gault (en utilisant le poids corporel réel) :</p> <p><b>Hommes</b> : CL de la créatinine (ml/min) = <math>\frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}}</math></p> <p><b>Femmes</b> : CL de la créatinine (ml/min)</p> <p>= <math>\frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) \times 0,85}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}}</math></p> <p>12. Doit avoir une espérance de vie d'au moins 12 semaines.</p> <p>13. Volonté et capacité de se conformer au protocole pendant la durée de ce MNP, y compris le traitement et les visites et examens programmés, y compris le suivi.</p> <p><b>Poids</b></p> <p>14. Poids corporel de 30 kg ou plus.</p> <p><b>Sexe</b></p> <p>15. Masculin ou féminin</p> <p><b>Autre</b></p> <p>16. Patients infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), caractérisé par un antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) positif et/ou des anticorps anti-hépatite B (anti-HBcAb) positifs avec de l'acide désoxyribonucléique (ADN) du VHB détectable (<math>\geq 10</math> UI/ml ou au-dessus de la limite de détection selon la norme du laboratoire local), doivent recevoir un traitement antiviral avant l'inclusion, conformément à la pratique institutionnelle pour assurer une suppression virale adéquate. Les patients doivent rester sous traitement antiviral pendant toute la durée de leur participation au MNP et pendant 6 mois après la dernière dose de traitement du MNP. Les patients testés positifs pour le noyau anti-hépatite B (HBc) avec un ADN du VHB indétectable (<math>&lt; 10</math> UI/ml ou en dessous de la limite de détection selon la norme du laboratoire local) n'ont pas besoin de traitement antiviral, à moins que l'ADN du VHB ne dépasse 10 UI/ml ou n'atteigne des limites détectables par laboratoire local au cours du traitement. Les patients présentant une co-infection active par le VHB ou le virus de l'hépatite C (VHC) comme en témoignent des anticorps anti-VHC positifs et activement co-infectés par le VHB et le virus de l'hépatite D (VHD) ne sont pas éligibles.</p> <p><b><u>Critères d'exclusion</u></b></p>
--	---

	<p>Les patients répondant à l'un des critères suivants ne sont pas admissibles au programme :</p> <p><b>Affections médicales</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antécédents de transplantation d'organe allogénique.</li> <li>2. 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]). Font exception à ce critère :       <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients atteints de vitiligo ou d'alopecie.</li> <li>- Patients atteints d'hypothyroïdie (par exemple, suite au syndrome de Hashimoto) stables sous traitement hormonal substitutif.</li> <li>- Patients atteints de toute affection cutanée chronique qui ne nécessite pas de traitement systémique</li> <li>- Les patients ayant une maladie active au cours des 5 dernières années peuvent être inclus mais seulement après consultation avec le médecin traitant</li> <li>- Patients atteints de maladie coeliaque contrôlés par le régime alimentaire seul</li> </ul> </li> <li>3. 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 non contrôlée, une maladie pulmonaire interstitielle (MPI), des affections gastro-intestinales chroniques graves associées à une diarrhée, ou une maladie psychiatrique/des situations sociales qui limiteraient la conformité aux exigences du programme, augmenteraient considérablement le risque de subir des EI ou compromettraient la capacité du patient à donner un consentement éclairé écrit.</li> <li>4. Antécédents d'une autre tumeur maligne primitive à l'exception de :       <ul style="list-style-type: none"> <li>- Malignité traitée avec une intention curative et avec une maladie active connue <math>\geq 5</math> ans avant la première dose de traitement du MNP et à faible risque potentiel de récurrence</li> <li>- Cancer de la peau non mélanome ou lentigo maligna traité de manière adéquate sans signe de maladie</li> <li>- Carcinome in situ traité de manière adéquate sans signe de maladie</li> </ul> </li> <li>5. Antécédents de carcinomatose leptoméningée</li> <li>6. Antécédents d'immunodéficience primaire active</li> <li>7. 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).</li> </ol>
--	---



	<p>8. Toute toxicité non résolue de grade <math>\geq 2</math> selon les NCI Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) d'un traitement anticancéreux antérieur, à l'exception de l'alopecie, du vitiligo et des valeurs de laboratoire définies dans les critères d'inclusion.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients atteints de neuropathie de grade <math>\geq 2</math> seront évalués au cas par cas après consultation avec le médecin traitant.</li> <li>- Les patients présentant une toxicité irréversible qui n'est pas raisonnablement susceptible d'être exacerbée par un traitement par durvalumab ne peuvent être inclus qu'après consultation avec le médecin traitant.</li> </ul> <p>9. Métastases cérébrales ou compression de la moelle épinière (y compris maladie asymptomatique et correctement traitée). Les patients chez qui des métastases cérébrales sont suspectées lors de la sélection doivent subir une imagerie par résonance magnétique (IRM ; de préférence) ou une tomodensitométrie (TDM) cérébrale, chacune de préférence avec injection de produit de contraste IV avant l'entrée dans le MNP.</p> <p>10. Allergie ou hypersensibilité connue à l'un des traitements du MNP ou des excipients de traitement du MNP.</p> <p>11. Carcinome ampullaire</p> <p><b>Traitement antérieur/concomitant</b></p> <p>12. Toute chimiothérapie concomitante (autre que celle spécifiée dans le traitement du MNP), ME, 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.</p> <p>13. La radiothérapie, y compris la radiothérapie palliative, n'est pas autorisée avant d'entrer dans le MNP, à l'exception de la radiothérapie administrée dans un cadre adjuvant.</p> <p>14. Réception d'un vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédant la première dose de traitement du MNP. Noter que les patients, s'ils sont inclus, ne doivent pas recevoir de vaccin vivant pendant qu'ils reçoivent le traitement du MNP, et jusqu'à 30 jours après la dernière dose de traitement du MNP.</p> <p>15. Intervention chirurgicale majeure (telle que définie par le médecin traitant) dans un délai de 28 jours avant la première dose de traitement du MNP. Noter qu'une chirurgie mineure de lésions isolées à visée palliative est acceptable si elle est effectuée plus de 14 jours avant la première dose de traitement du MNP.</p> <p>16. Réception d'un traitement à médiation immunitaire antérieur, y compris, mais sans s'y limiter, d'autres anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA-4.</p> <p>17. Traitement locorégional antérieur tel que radioembolisation.</p>
--	--

	<p>18. Utilisation actuelle ou antérieure de médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours précédant la première dose de durvalumab. Font exception à ce critère :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stéroïdes intranasaux, inhalés ou topiques, ou injections locales de stéroïdes (par exemple, injection intra-articulaire).</li> <li>- Corticostéroïdes systémiques à des doses physiologiques ne dépassant pas 10 mg/jour de prednisone ou son équivalent.</li> <li>- Stéroïdes comme prémédication pour les réactions d'hypersensibilité (p. ex., prémédication pour TDM).</li> </ul> <p>19. Participation à une étude clinique avec un ME administré au cours des 3 derniers mois.</p> <p>20. 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.</p> <p>21. Randomisation ou traitement antérieur dans une étude clinique précédente sur le durvalumab, quelle que soit l'affectation du groupe de traitement.</p> <p><b>Autres exclusions</b></p> <p>22. 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 + gemcitabine + cisplatine ou 90 jours après la dernière dose de durvalumab en monothérapie.</p> <p>23. Jugement du médecin traitant selon lequel le patient ne devrait pas participer au MNP s'il est peu probable que le patient se conforme aux procédures, restrictions et exigences du MNP.</p> <p>24. Infection active par le VHC mise en évidence par la présence d'acide ribonucléique (ARN) du VHC détectable par laboratoire local. Les patients dont le test de dépistage des anticorps anti-VHC est positif peuvent être inscrits si l'ARN du VHC est indétectable.</p> <p><b><u>Traitement de la demande :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le médecin traitant vérifiera les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et vérifiera les critères d'inclusion/exclusion du programme.</li> <li>- La demande motivée (respect de la définition du besoin médical non satisfait) par le médecin traitant pour un approvisionnement individuel du patient en durvalumab, 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 écrite du médecin traitant.</li> <li>- 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 durvalumab au patient par</li> </ul>
--	---

	<p>l'intermédiaire du pharmacien. 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 durvalumab au mandataire d'AstraZeneca, Clinigen Group, qui gèrera les aspects administratifs du MNP.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Le médecin traitant complète et envoie un formulaire d'accès du/de la patient(e) à <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a>. Les médicaments seront généralement livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 7 à 10 jours ouvrables.</li><li>- Clinigen est le prestataire de services du MNP d'AstraZeneca chargé de fournir et de distribuer le durvalumab dans le cadre du PUC, comme le permettent les réglementations européennes/locales. Clinigen fournit le portail « Cliniport » pour enregistrer toute demande de traitement par durvalumab soumise par des médecins traitants agréés. Clinigen guide le médecin traitant tout au long du processus d'examen et d'accès au durvalumab.</li><li>- L'initiation et la conduite du traitement par durvalumab pour un patient donné relèveront de l'entière et seule responsabilité du médecin traitant.</li></ul>
--	---

Durée	<p>Le durvalumab sera fourni gratuitement par AstraZeneca sur une base individuelle selon les critères énoncés dans ce programme médical d'urgence à partir du début du programme le 12 septembre 2022 et jusqu'à ce que la décision du remboursement soit connue (positive ou négative), 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, le demandeur continuera à fournir le médicament selon les modalités du programme fermé.</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 durvalumab à AstraZeneca par l'intermédiaire de son partenaire, Clinigen Group, qui gérera la distribution du durvalumab au site. 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 au patient en milieu hospitalier / clinique.</p>
Responsable	<p>AstraZeneca AB, 151 85, Södertälje, Suède</p> <p>Contact local : AstraZeneca NV/SA +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 : <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a></p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Les médicaments fournis à la suite d'une demande pour un/une patient(e) spécifique dans le contexte d'un programme médical d'urgence ne pourront être utilisés que pour ce/cette patient(e). Le médecin est responsable de la destruction du matériel inutilisé.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Le médecin traitant est chargé de signaler directement au médecin responsable de ce programme médical d'urgence 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</p>

	<p style="text-align: center;">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 dans les 24 heures) après avoir pris connaissance de l'événement. 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><b>Effets secondaires possibles et risques liés au durvalumab</b> De nombreux effets secondaires observés avec le durvalumab 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 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 sur le système immunitaire, et ils ont été observés chez des patients traités avec le durvalumab 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. 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><u><a href="#">Effets indésirables très fréquents (ceux qui touchent plus d'1 patient traité sur 10) :</a></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée</li> <li>• Douleur abdominale : une douleur n'importe où dans le ventre, des côtes au bassin</li> <li>• Éruption cutanée/peau sèche qui démange</li> <li>• 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</li> <li>• Toux</li> <li>• Fièvre</li> <li>• 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.</li> </ul>
--	--

	<p><u>Effets indésirables fréquents (qui affectent entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 10 traités) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Œdème périphérique : Accumulation de liquide provoquant un gonflement des jambes</li> <li>• 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.</li> <li>• Pneumonie : gonflement (inflammation) des tissus d'un ou des deux poumons généralement causé par une infection (bactérienne).</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Changements dans les tests de laboratoire liés à la fonction hépatique</li> <li>• 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. <b>Informez immédiatement votre médecin</b> si vous présentez l'un de ces symptômes même plusieurs jours après la fin de la perfusion.</li> <li>• Augmentation des taux d'enzymes appelées amylase et lipase dans le pancréas : ces enzymes sont des marqueurs du fonctionnement de votre pancréas.</li> <li>• 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</li> </ul>
--	---

	<p>durvalumab seul. Ces complications peuvent être permanentes et nécessiter un traitement hormonal substitutif.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs musculaires et articulaires (myalgies)</li> <li>• Infection des dents ou des tissus mous infectés dans la bouche (infections des tissus mous dentaires et oraux)</li> <li>• Grippe</li> <li>• Enrouement de la voix</li> <li>• Douleur lors de la miction (miction douloureuse)</li> <li>• Sueurs nocturnes</li> <li>• Infection fongique dans la bouche (muguet buccal)</li> </ul> <p><u>Effets indésirables peu fréquents (qui affectent entre 1 patient sur 1000 et 1 patient sur 100 traités) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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). <b>Informez immédiatement votre médecin</b> si vous avez l'un de ces symptômes.</li> <li>• 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. <b>Informez immédiatement votre médecin</b> si vous développez l'un de ces symptômes.</li> <li>• 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 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.</li> <li>• Inflammation des reins</li> <li>• Inflammation de la peau (dermatite)</li> <li>• Inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite)</li> <li>• Cicatrices du tissu pulmonaire (maladie pulmonaire interstitielle)</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Effets secondaires rares (affectent entre 1 patient sur 10 000 et 1 patient sur 1 000 traités)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète de type 1 (diabète sucré) pouvant entraîner une augmentation du taux de glucose dans le sang</li> </ul>
--	---



	<p>(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. <b>Informez immédiatement votre médecin</b> si vous avez l'un de ces symptômes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Cloques et dégradation de la peau, de la bouche et d'autres muqueuses (appelées pemphigoïde).</li> <li>• Inflammation du muscle cardiaque (myocardite). Les symptômes peuvent inclure des douleurs thoraciques, des battements cardiaques rapides ou anormaux, un essoufflement et des jambes gonflées. <b>Informez immédiatement votre médecin</b> si vous ressentez l'un de ces symptômes.</li> <li>• Gonflement du cerveau (encéphalite)</li> <li>• 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. <b>Informez immédiatement votre médecin</b> 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.</li> <li>• Déséquilibre des fluides corporels et des électrolytes (diabète insipide)</li> <li>• 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.</li> <li>• Diminution des taux de cellules qui contribuent à la coagulation (thrombocytopénie immunitaire).</li> </ul> <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	Durvalumab 50 mg/ml oplossing voor IV-infuus
Naam actieve substantie	Durvalumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>De indicatie voor het medical need programma is de eerstelijnsbehandeling van patiënten met inoperabele galwegcarcinomen.</p> <p>Durvalumab zal om de drie weken (Q3W) worden toegediend op dag 1 van elke cyclus van 3 weken gedurende maximaal 8 cycli. Gemcitabine+cisplatine zullen worden toegediend op dag 1 en 8 van elke cyclus van 3 weken gedurende maximaal 8 cycli. Op dag 1 zal eerst durvalumab worden toegediend, gevolgd door gemcitabine+cisplatine, met 1 uur tussen de infusies. Durvalumab monotherapie zal dan om de vier weken (Q4W) worden toegediend. Als de behandelend arts van mening is dat het gunstig is voor de patiënt, kan de behandeling met gemcitabine en/of cisplatine worden voortgezet na 8 cycli, maar durvalumab moet om de vier weken (Q4W) worden toegediend.</p> <p>Durvalumab is beschikbaar als IV-oplossing voor infusie met een formuleringsconcentratie van 50 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 15 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, maar als de infusie wordt onderbroken, mag de totale toegestane infusietijd bij kamertemperatuur niet langer zijn dan 4 uur.</p> <p>Als er een doseringsvertraging is tijdens het Q3W-schema, moeten alle toekomstige doseringsdagen worden uitgesteld, zodat de intervallen tussen de doseringen altijd ten minste 21 dagen zijn. Als de behandeling met durvalumab wordt uitgesteld, moeten het cyclusnummer en het weeknummer worden uitgesteld totdat de behandeling met durvalumab wordt hervat.</p> <p>Standaardbehandeling (SOC; chemotherapie): Standaardbehandeling met gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>) / cisplatine (25 mg/m<sup>2</sup>) zal worden toegediend op dag 1 en 8 Q3W via IV-infusie van cyclus 1 gedurende maximaal 8 cycli en volgens voorschrijfinformatie of behandeladviezen voor algemeen gebruik door het ziekenhuis/de kliniek. Als de behandelend arts echter van oordeel is dat een individuele patiënt baat kan hebben bij voortzetting van chemotherapie (gemcitabine en cisplatine, en vaker gemcitabine) na 8 cycli tot ziekteprogressie, dan is het naar goeddunken van de behandelend arts om dit te doen als dit in overeenstemming is met de huidige lokale klinische praktijk.</p> <p>Elke afwijking van het standaard chemotherapiebehandelingspatroon (8 cycli zoals hierboven vermeld), moet dienovereenkomstig worden gedocumenteerd.</p>

	<p>Voor gemcitabine/cisplatine moeten doseringsaanpassingen en vertragingen worden beheerd volgens de lokale voorschrijfrichtlijnen.</p>
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><b>Inclusiecriteria:</b></p> <p>Deelnemers dienen aan elk van de volgende klinische criteria te voldoen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopend klinisch onderzoek met durvalumab en/of een lopend klinisch onderzoek in de beoogde indicatie van dit programma.</li> <li>2. De patiënt kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en terugbetaalde alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, omwille van problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid.</li> </ol> <p><b>Formulier voor geïnformeerde toestemming</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. In staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereid zijn de vereisten en beperkingen na te leven die zijn vermeld in de ICF en in dit protocol.</li> <li>4. Een ondertekende en gedateerde schriftelijke ICF verstrekken voordat verplichte programmaspecifieke procedures, bemonstering en analyses worden uitgevoerd.</li> </ol> <p><b>Leeftijd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. 18 jaar zijn of ouder op het moment van de screening.</li> </ol> <p><b>Type patiënt en ziektekenmerken</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Hebben geen systemische behandeling ondergaan voor lokaal geavanceerd of gemetastaseerd BTC en komen niet in aanmerking voor registratie in een klinische studie voor durvalumab plus gemcitabine/cisplatine.</li> <li>7. Patiënten die meer dan 6 maanden na een operatie met curatieve intentie en, indien van toepassing, meer dan 6 maanden na het beëindigen van een adjuvante therapie (chemotherapie en/of bestraling) een recidiverende ziekte ontwikkelen, komen in aanmerking.</li> <li>8. Een wereldgezondheidsscore (WGO)/ECOG-prestatiescore van 0 of 1 bij inclusie.</li> <li>9. Ten minste één letsel dat bij baseline gekwalificeerd wordt als een RECIST 1.1 Target Lesion (TL).</li> <li>10. Geen eerdere blootstelling aan een immuungemedieerde therapie, inclusief maar niet beperkt tot: andere anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1, en anti-D-L2 antilichamen, uitgezonderd therapeutische antikankervaccins.</li> <li>11. Adequate orgaan- en beenmergfunctie, zoals hieronder gedefinieerd: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Hemoglobine <math>\geq 9,0</math> g/dl</li> <li>b. Absoluut aantal neutrofielen <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> </ol> </li> </ol>

	<p>c. Aantal bloedplaatjes <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></p> <p>d. Bilirubine in het serum <math>\leq 2,0</math> x de bovengrens van normaal (ULN); dit is niet van toepassing op patiënten met bevestigd syndroom van Gilbert. Elke klinisch significante galwegobstructie moet vóór inclusie worden verholpen.</p> <p>e. Aspartaat aminotransferase (AST) en alanine aminotransferase (ALT) <math>\leq 2,5</math> x ULN; voor patiënten met levermetastasen, AST en ALT <math>\leq 5</math> x ULN</p> <p>f. Creatinineklaring (CL) <math>\geq 50</math> ml/minuut per 24-uurs urine of zoals bepaald door Cockcroft-Gault (met gebruik van het werkelijke lichaamsgewicht):</p> <p><b>Mannen:</b> Creatinine CL (ml/min) = <math>\frac{\text{gewicht (kg)} \times (140\text{-leeftijd})}{72 \times \text{creatinine in het serum (mg/dl)}}</math></p> <p><b>Vrouwen:</b> Creatinine CL (ml/min) = <math>\frac{\text{gewicht (kg)} \times (140\text{-leeftijd}) \times 0,85}{72 \times \text{creatinine in het serum (mg/dl)}}</math></p> <p>12. Een levensverwachting hebben van ten minste 12 weken.</p> <p>13. Bereid en in staat zijn zich voor de duur van het MNP aan het protocol te houden, inclusief het ondergaan van de behandeling en de geplande bezoeken en onderzoeken inclusief de opvolging.</p> <p><b>Gewicht</b></p> <p>14. Lichaamsgewicht van 30 kg of meer.</p> <p><b>Geslacht</b></p> <p>15. Man of vrouw</p> <p><b>Anders</b></p> <p>16. Patiënten met HBV-infectie (HBV), gekenmerkt door positief hepatitis B-surface-antigeen (HBsAg) en/of hepatitis B-core antilichamen met aantoonbaar HBV-deoxyribonucleïnezuur (DNA) (<math>\geq 10</math> IE/ml of boven de aantoonbaarheidsgrens volgens lokale of centrale laboratoriumstandaard), moeten vóór de inclusie worden behandeld met antivirale therapie, volgens de gangbare praktijk in de instelling, om te zorgen voor adequate virusonderdrukking. Patiënten moeten antivirale therapie blijven volgen tijdens hun deelname aan het MNP en tot 6 maanden na de laatste dosis van de in het MNP gebruikte medicatie. Patiënten die positief testen op anti-hepatitis B-core antilichamen (HBc) met ondetecteerbaar HBV-DNA (<math>&lt; 10</math> IE/ml of onder de aantoonbaarheidsgrens volgens lokale of centrale laboratoriumstandaard) hebben geen antivirale therapie nodig, tenzij het HBV-DNA 10 IE/ml overschrijdt of detecteerbare limieten volgens lokale of centrale laboratoriumstandaard bereikt. Patiënten met een actieve gelijktijdige infectie met HBV of het hepatitis C virus (HCV) zoals aangetoond door positieve anti-HCV antilichamen en een actieve infectie met HBV en het hepatitis D virus (HDV) komen niet in aanmerking.</p>
--	--

### **Exclusiecriteria**

Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen komen niet in aanmerking voor het programma:

#### **Medische aandoeningen**

1. Voorgeschiedenis van allogene orgaantransplantatie.
2. Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuun- of inflammatoire aandoeningen (met inbegrip van inflammatoire darmziekten [bv. colitis of ziekte van Crohn], diverticulitis [met uitzondering van diverticulose], systemische lupus erythematosus, sarcoïdose-syndroom, of Wegener-syndroom [granulomatose met polyangiitis, ziekte van Graves, reumatoïde artritis, hypofysitis, uveïtis, enz]). Uitzonderingen op dit criterium zijn :
  - 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 een actieve ziekte in de afgelopen 5 jaar kunnen worden opgenomen maar alleen na overleg met de behandelende arts
  - Patiënten met coeliakie welke alleen met dieet onder controle wordt gehouden
3. Ongecontroleerde intercurrente ziekte, inclusief maar niet beperkt tot, lopende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, instabiele angina pectoris, hartritmestoornissen, actieve interstitiële longziekte (ILD), ernstige chronische maagdarmaandoeningen die gepaard gaan met diarree, of psychiatrische ziekte/sociale situatie die de naleving van de programmavereisten 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.
4. Voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit behalve:
  - Maligniteit behandeld met curatieve intentie en met bekende actieve ziekte  $\geq 5$  jaar vóór de eerste dosis van de MNP-behandeling en met laag potentieel voor recidief.
  - Voldoende behandelde niet-melanoom huidkanker of lentigo maligna zonder aangetoonde ziekte
  - Voldoende behandeld carcinoom in situ zonder aangetoonde ziekte
5. Voorgeschiedenis van leptomeningeale carcinomatose.
6. Voorgeschiedenis van actieve primaire immunodeficiëntie.

	<p>7. 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>8. Elke onopgeloste toxiciteit van graad <math>\geq 2</math>, volgens de classificatie van de ernst van de 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patiënten met neuropathie graad <math>\geq 2</math> zullen geval per geval worden geëvalueerd na overleg met de behandelende arts.</li> <li>- Patiënten met irreversibele toxiciteit waarvan redelijkerwijs niet kan worden verwacht dat deze zal verergeren door behandeling met durvalumab, kunnen alleen worden opgenomen na overleg met de behandelende arts.</li> </ul> <p>9. Hersenmetastasen of ruggenmergcompressie (met inbegrip van asymptomatische en onvoldoende behandelde ziekte). Patiënten met vermoedelijke hersenmetastasen bij screening moeten (bij voorkeur) een magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) of computertomografie (CT) van de hersenen ondergaan, elk bij voorkeur met IV-contrastinjectie vóór opname in het MNP.</p> <p>10. Bekende allergie of overgevoeligheid voor een van de MNP-behandelingen of een van de hulpstoffen in de MNP-behandeling.</p> <p>11. Ampullair carcinoom</p> <p><b>Eerdere/gelijktijdige therapie</b></p> <p>12. Elke gelijktijdige chemotherapie (andere dan die in de MNP-behandeling), onderzoeksgeneesmiddel, of biologische of hormonale therapie voor kankerbehandeling. Gelijktijdig gebruik van een hormonale therapie voor niet-kanker gerelateerde aandoeningen (bijv. hormoonvervangende therapie) is aanvaardbaar.</p> <p>13. Bestralingstherapie, met inbegrip van palliatieve bestraling, is niet toegestaan vóór opname in het MNP uitgezonderd voor bestraling toegediend in een adjuvante setting.</p> <p>14. Toediening van een levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen vóór de eerste dosis van de MNP-behandeling. Opmerking: patiënten, opgenomen in het programma, mogen geen levend vaccin krijgen tijdens de MNP-behandeling, en tot 30 dagen na de laatste dosis van MNP-behandeling.</p> <p>15. Grote chirurgische ingreep (zoals gedefinieerd door de behandelende arts) binnen 28 dagen vóór de eerste dosis van de MNP-behandeling. Merk op dat kleine ingrepen voor geïsoleerde letsels met palliatieve intentie aanvaardbaar zijn als ze meer dan 14 dagen voor de eerste dosis van de MNP-behandeling zijn uitgevoerd.</p>
--	--

	<p>16. Eerder ontvangen immuungemedieerde therapie, inclusief maar niet beperkt tot andere anti-PD-1, anti-PD-L1 of anti-CTLA-4.</p> <p>17. Eerdere locoregionale therapie zoals radio-embolisatie.</p> <p>18. Huidig of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van durvalumab. Uitzonderingen op dit criterium zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intranasale, geïnhaleerde of topische steroïden, of lokale steroïde-injecties (bijv. intra-articulaire injectie)</li> <li>- Systemische corticosteroïden in fysiologische dosissen van ten hoogste 10 mg/dag van prednison of equivalent</li> <li>- Steroïden als premedicatie voor overgevoelighedsreacties (bijv. premedicatie voor CT-scan)</li> </ul> <p>19. Deelname aan een klinische studie met een IMP toegediend binnen de afgelopen 3 maanden.</p> <p>20. Gelijktijdige inclusie in een klinische studie tenzij het een observationele (niet-interventionele) klinische studie is of tijdens de opvolgperiode van een interventionele studie.</p> <p>21. Eerdere randomisatie of behandeling in een eerdere klinische studie met durvalumab ongeacht de toegewezen behandelingsarm.</p> <p><b>Andere exclusies</b></p> <p>22. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, of mannelijke of vrouwelijke patiënten die vruchtbaar zijn en geen effectieve geboortebeperkingsmiddelen willen gebruiken vanaf de screening tot 180 dagen na de laatste dosis van durvalumab+gemcitabine+cisplatine of 90 dagen na de laatste dosis van durvalumab monotherapie.</p> <p>23. Het oordeel van de behandelende arts dat de patiënt niet mag deelnemen aan het MNP als de patiënt naar alle waarschijnlijkheid de MNP-procedures, beperkingen en vereisten niet zal naleven.</p> <p>24. Actieve HCV-infectie aangetoond door detecteerbaar HCV-ribonucleïnezuur (RNA) volgens lokale laboratoriumstandaard. Patiënten die positief testen op het HCV antilichaam kunnen opgenomen worden als het HCV RNA niet aantoonbaar is.</p> <p><b><u>Behandeling van het verzoek:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- De gemotiveerde aanvraag (met respect van de definitie voor onbeantwoorde medische behoefte) van de behandelende arts voor een individuele levering van durvalumab aan de patiënt, zal naar de verantwoordelijke arts worden gestuurd (schriftelijk of op elektronische wijze). De verantwoordelijke arts moet zijn/haar goedkeuring tijdig</li> </ul>
--	---



	<p>verstrekken, bij voorkeur binnen de 3 werkdagen na ontvangst van het schriftelijk verzoek van de behandelende arts.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De verantwoordelijke arts zal de inclusie-/exclusiecriteria en motivatie van de behandelende arts om deze patiënt in te schrijven controleren. In geval van positief advies, zal de verantwoordelijke arts zijn of haar akkoord naar de verantwoordelijke van het programma sturen die durvalumab via de apotheker 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 durvalumab bevestigen aan de door AstraZeneca aangewezen verantwoordelijke, Clinigen Group, die de administratieve aspecten van het MNP zal beheren.</li> <li>- De behandelende arts vult een toegangsformulier in voor de patiënt en stuurt dit naar <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a>. De medicatie wordt meestal binnen de 7-10 werkdagen geleverd aan de ziekenhuisapotheek.</li> <li>- Clinigen is de MNP-serviceprovider van AstraZeneca om durvalumab binnen het MNP te voorzien en te verdelen zoals is toegestaan onder Europese/lokale regelgeving. Clinigen biedt het portaal "Cliniport" aan voor de registratie van elke aanvraag voor behandeling van een patiënt met durvalumab, ingediend door erkende behandelende artsen. Clinigen begeleidt de behandelende arts doorheen het proces van beoordeling en toegang tot durvalumab.</li> <li>- De initiatie en uitvoering van de behandeling met durvalumab voor een bepaalde patiënt vallen onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de behandelende arts.</li> </ul>
--	--

Looptijd	<p>Durvalumab zal gratis worden verstrekt door AstraZeneca op individuele patiëntbasis volgens de criteria vermeld in dit programma vanaf de startdatum van het Medical Need Program op 12 september 2022 totdat het terugbetalingsbesluit (positief of negatief) bekend is, 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.</p> <p>In dit geval moet het programma stoppen wanneer de terugbetalingsprocedure is beëindigd (ongeacht de uitkomst) of het terugbetalingsdossier is ingetrokken. 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, zal de aanvrager het geneesmiddel blijven verstrekken volgens de modaliteiten van het gesloten programma.</p>
Distributievoorwaarden	<p>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 durvalumab bevestigen aan AstraZeneca via Clinigen Group, hun partner, die de distributie van durvalumab op de locatie zal beheren. De medicatie zal meestal binnen de 7-10 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek worden geleverd. De arts zal verantwoordelijk zijn voor de toediening/verdeling van durvalumab aan de patiënt in een ziekenhuis/klinische omgeving.</p>
Verantwoordelijke	<p>AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Zweden</p> <p>Lokale contactpersoon: AstraZeneca NV/SA +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: <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a></p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Het geneesmiddel dat wordt geleverd in functie van een aanvraag voor een individuele patiënt in het kader van een medical need programma kan 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 medical need 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 IMP 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 relevantie 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, binnen 1 dag (d.i. onmiddellijk en niet later dan 24 uur nadat hij/zij hiervan op de hoogte is).</p> <p><b>Mogelijke bijwerkingen en risico's verbonden aan durvalumab</b></p> <p>Veel van de bijwerkingen die te zien zijn met durvalumab 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. Sommige patiënten moeten misschien de dosering van durvalumab uitstellen totdat de bijwerkingen verbeteren. De belangrijkste potentiële bijwerkingen, die hieronder worden vermeld, kunnen optreden vanwege de manier waarop durvalumab inwerkt op het immuunsysteem. Ze zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met durvalumab in klinische studies. Dergelijke bijwerkingen zijn ook waargenomen in klinische studies met andere geneesmiddelen, vergelijkbaar met durvalumab. 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.</p> <p><u><a href="#">Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (die zich bij minstens 1 op de 10 behandelde patiënten voordoen):</a></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarree</li> <li>• Buikpijn: dit is pijn eender waar in de buik van uw ribben tot aan uw bekken</li> <li>• Huiduitslag/droge, jeukerige huid</li> <li>• Infectie van de bovenste luchtwegen: een infectie in uw neus, keel en bovenste luchtwegen waaronder de keelholte, het strottenhoofd en de kleinere luchtwegen</li> <li>• Hoesten</li> <li>• Koorts</li> <li>• 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,</li> </ul>
---	--

	<p>spierzwakte, trage hartslag, dunner wordend haar, verminderd geheugen. De toestand kan behandeld worden met een vervangend schildklierhormoon.</p> <p><u>Vaak voorkomende bijwerkingen (die zich bij 1 op de 100 tot 1 op de 10 behandelde patiënten voordoen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vochtophoping die de benen doet opzwellen</li> <li>• Verandering in de laboresultaten voor de leverfunctie: Er kan een toename zijn van het aantal substanties 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.</li> <li>• Pneumonie: zwelling (inflammatie) van het weefsel van een of beide longen, meestal veroorzaakt door een (bacteriële) infectie</li> <li>• 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.</li> <li>• 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 bewaakt worden of behandeld of er kan een geneesmiddel worden gegeven om de werking van het schildklierhormoon te stoppen (te blokkeren).</li> <li>• Abnormale leverfunctietesten: 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.</li> <li>• Veranderingen in de labotests met betrekking tot de leverfunctie</li> <li>• 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. <b>Vertel het meteen aan uw arts</b> als u een van deze symptomen ervaart ook al is het al enkele dagen nadat de infusie is toegediend.</li> <li>• Verhoogd gehalte van enzymen, de zogenaamde amylase en lipase in de pancreas: Deze enzymen zijn markers die aangeven hoe goed uw pancreas werkt.</li> <li>• Verlaagde niveaus 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 maar zelden gerapporteerd bij patiënten die alleen durvalumab toegediend krijgen. Deze complicaties kunnen permanent zijn en een hormoonvervangende behandeling vereisen.</li> <li>• Spierpijn en gewrichtspijn (myalgie)</li> <li>• Tandontsteking of ontsteking van het zachte weefsel in de mond (ontstekingen van de dentale of orale zachte weefsels)</li> <li>• Griep (influenza)</li> <li>• Hese stem</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pijn bij het plassen</li> <li>• Nachtelijk zweten</li> <li>• Schimmelinfectie in de mond (spruw)</li> </ul> <p><u>Soms voorkomende bijwerkingen (die zich bij 1 op de 1000 tot 1 op de 100 behandelde patiënten voordoen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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). <b>Vertel het meteen aan uw arts</b> als u een van deze symptomen vertoont.</li> <li>• Ontstoken pancreas (pancreatitis): Meestal veroorzaakt dit symptomen van persistente pijn in de bovenbuik (die meestal slechter 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. <b>Vertel het meteen aan uw arts</b> als u een van deze symptomen ontwikkelt.</li> <li>• 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, jeukerige huid, geen hongergevoel en makkelijker dan normaal oplopen van bloedingen of blauwe plekken.</li> <li>• Nierontsteking</li> <li>• Huidontsteking (dermatitis)</li> <li>• Ontsteking van de schildklier (thyreoïditis)</li> <li>• Littekenvorming van het longweefsel (interstitiële longziekte)</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Zelden voorkomende bijwerkingen (die zich bij 1 op de 10.000 tot 1 op de 1.000 behandelde patiënten voordoen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 worden ingespoten. <b>Vertel het meteen aan uw arts</b> als u een van deze symptomen vertoont.</li> <li>• 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. Deze complicaties kunnen permanent zijn en een hormoonvervangende behandeling vereisen.</li> <li>• Blaarvorming of afbraak van de huid, mond en andere slijmvliezen (pemphigoïd).</li> <li>• Ontsteking van de hartspier (myocarditis) De symptomen kunnen bestaan uit pijn op de borst, snelle of abnormale hartslag, kortademigheid en gezwollen benen. <b>Vertel het meteen aan uw arts</b> als u een van deze symptomen vertoont.</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwelling van de hersenen (encefalitis)</li> <li>• Spierzwakte (myasthenia gravis): De symptomen kunnen bestaan uit ongewone zwakte in 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 afbreekt. <b>Vertel het meteen aan uw arts</b> als u problemen heeft met slikken of als u zich zeer snel zwak voelt en problemen heeft met ademen.</li> <li>• Verstoring in de lichaamsvochten en elektrolyten (diabetes insipidus)</li> <li>• Ontsteking in meerdere spieren of aanverwante weefsels zoals bloedvaten die de spieren van bloed voorzien (polymyositis). 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.</li> <li>• Verlaagd niveau van cellen die uw bloed helpen stollen (immuun trombocytopenie)</li> </ul> <p>Naast deze bijwerkingen worden frequent bijwerkingen gerapporteerd van vermoeidheid, misselijkheid en braken en verlies van eetlust.</p>
--	--