

Summarized Information_English

Product Name	Cyramza®
Active substance	Ramucirumab
Indication and conditions of use	<p>Cyramza® (ramucirumab) is indicated for the treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma who have a serum alpha fetoprotein (AFP) of ≥ 400 ng/ml and who have been previously treated with systemic therapy.</p> <p>The recommended dose of ramucirumab as a single agent for hepatocellular carcinoma is 8 mg/kg every 2 weeks and is administered by intravenous infusion. It is recommended that treatment be continued until disease progression or until unacceptable toxicity has occurred.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) The patients must have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form before the start of the program. 2) The patient is aged ≥ 18 years at start of the program. 3) The patient has a diagnosis of advanced or unresectable HCC based on either: <ol style="list-style-type: none"> a. histopathologic or cytologic findings b. in the absence of histologic confirmation, a diagnosis of cirrhosis and HCC with classical imaging characteristics (that is, at least a 3-phase liver protocol CT or MRI and a lesion that demonstrates arterial hyperenhancement and washes out in the venous phase). 4) The patient received systemic therapy for at least 14 days. <ol style="list-style-type: none"> a. The patient may have had only one prior systemic therapy for advanced/metastatic disease. b. All previous anticancer treatments must be completed ≥ 3 weeks (21 days) prior to first dose of Cyramza®. 5) The patient experienced disease progression during or after discontinuation of systemic therapy or discontinued systemic treatment because of intolerance. 6) The patient has ≥ 1 measurable lesion per Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 that has not been previously treated with locoregional therapy. A patient with a lesion(s) that has previously been treated with locoregional therapy is also eligible, if the lesion has documented progression after locoregional treatment. 7) The patient has Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stage C disease or BCLC Stage B disease not amenable to locoregional therapy or refractory to locoregional therapy. 8) The patient has a baseline AFP ≥ 400 ng/mL, as determined by local laboratory testing. 9) The patient has resolution of all clinically significant toxic effects of prior locoregional therapy, surgery, or other anticancer therapy to Grade ≤ 1 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE; Version 4.0]).

- 10) The patient has adequate hematologic, organ, and coagulation function as determined by:
 - a) Total bilirubin ≤ 1.5 times upper limit of institutional normal value (ULN)
 - b) Aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) $\leq 5 \times$ ULN.
 - c) Calculated creatinine clearance is ≥ 60 mL/min (Cockcroft-Gault formula)
 - d) Proteinuria ≤ 1000 mg in 24 hours (if routine urinalysis indicates $\geq 2+$ proteinuria).
 - e) Hematologic: Absolute neutrophil count $\geq 1.0 \times 10^9/L$; recent (< 2 weeks prior to start of the program) use of growth factor support is not allowed
 - f) Hemoglobin ≥ 9 g/dL (5.58 mmol/L). Blood-product transfusions are not allowed within 2 weeks prior to the start of the program
 - g) Platelets $\geq 75 \times 10^9/L$.
 - h) International Normalized Ratio (INR) ≤ 1.5 and a partial thromboplastin time (PTT) ≤ 5 seconds above the ULN. Patients receiving low-dose anticoagulant therapy at prophylactic doses are eligible provided that INR ≤ 1.5 and PTT ≤ 5 seconds above the ULN.
- 11) Females of child-bearing potential must have a negative serum pregnancy test within 7 days prior to entering the program. Females of child-bearing potential and males must agree to use highly effective contraceptive precautions during the program and up to 3 months following the last dose of Cyramza[®].
- 12) The patient is not eligible for a clinical trial running with Cyramza[®] and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.
- 13) The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.
- 14) Request is made by a physician experienced in oncology who undertakes to monitor the administration in a setting with available resuscitation equipment and takes necessary precautions for a safe administration.

Exclusion criteria

- 1) The patient has or had fibrolamellar carcinoma or mixed hepatocellular cholangiocarcinoma.
- 2) The patient has a history of or current hepatic encephalopathy (any grade).
- 3) The patient has ongoing or recent (≥ 6 months prior to randomization) hepatorenal syndrome.
- 4) The patient had a prior liver transplant.
- 5) Females who are pregnant or breastfeeding.
- 6) The patient has oesophageal or gastric varices that require immediate intervention or represent a high bleeding risk.
- 7) The patient has evidence of portal hypertension or any prior history of variceal bleeding.
- 8) The patient receives chronic anti-platelet therapy.
- 9) The patient has an uncontrolled hypertension, despite antihypertensive intervention.
- 10) Hypersensitivity to Cyramza[®], or to any of the excipients or any compound of similar chemical or biologic composition.

Patients must have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form before the start of the treatment.

	<p>Besides the above inclusion and exclusion criteria, it is the responsibility of the treating physician to take the additional special warnings and precautions into consideration, which are detailed in the protocol.</p> <p>Upon receipt of an initial request from a physician specialized in oncology, the responsible physician will evaluate the request (inclusion/exclusion criteria and motivation of treating physician to enroll this patient) on an anonymous basis (coding by the prescribing physician). The responsible physician will also check the ongoing clinical trials to ensure no ongoing trial would be suitable for the patient.</p> <p>In case of positive advice, the responsible physician will inform the responsible of the program of its agreement, who will make Cyramza® available to the patient through the pharmacist and/or the treating physician.</p> <p>Review of the initial request by the responsible physician will be performed within 3 working days. After approval of an initial or renewal request, the drug will be delivered to the hospital pharmacy, where the prescribing physician is working, within 3 working days. One request will cover the treatment for 2 administrations for the particular patient enrolled in this program only, and not retrospectively.</p>
Duration of the program	<p>This program starts as soon as it is approved by the national competent authorities (FAGG/FAMPS) and MNP batches are labelled and available. The program will stop when the reimbursement decision will be taken or as from 30th of April 2021, whichever is sooner.</p> <p><i>Eli Lilly Benelux</i> has the possibility to review the inclusion of new patients whenever:</p> <ul style="list-style-type: none"> • new information becomes available, • the benefit/risk ratio has changed, • when there are problems with product availability, • due to changing regulatory environment
Conditions of distribution	<p>Cyramza® will be provided free of charge by <i>Eli Lilly Benelux</i> on an individual patient. The drug will be delivered at the hospital pharmacy, where the prescribing physician is working, within 3 working days after approval of an initial or renewal request.</p> <p>The infusion solution should be prepared using aseptic technique to ensure the sterility of the prepared solution. Each vial is intended for single use only.</p>
Responsible of the program	<p>Responsible of the program:</p> <p>Mrs Bénédicte Van Maele, PhD S.A. Eli Lilly Benelux N.V. Rue du Marquis 1/4B 1000 Bruxelles Tel. 02/548.84.91 Mobile : 0478/39 32 68 Van_Maele_Benedicte@lilly.com</p>

	<p>Responsible Physician :</p> <p>Dr. Marc Michaux, MD Rue du Marquis 1/4B 1000 Bruxelles Tel. 02/548 8459</p> <p>Michaux_marc@lilly.com</p> <p>Contact address for all requests and questions :</p> <p>e-mail: Safety_bemail-drug@lilly.com Fax : 02/548 85 49</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused or expired medication needs to be returned to <i>Eli Lilly Benelux</i> or destroyed in accordance with the local requirements as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. The medication delivered for an individual patient request in the context of the Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p> <p>Any unused portion of ramucirumab left in a vial should be discarded in accordance with local requirements, as the product contains no antimicrobial preservatives.</p>
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>The following side effects have been reported:</p> <p>Common side effects:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hole in the wall of the gut: this is a hole that develops in the stomach, gut or bowel. Symptoms include severe abdominal pain, being sick (vomiting), fever or chills. • severe bleeding in the gut: symptoms may include extreme tiredness, weakness, dizziness or changes in the colour of your stools. • blood clots in the arteries: arterial blood clots can lead to a heart attack or stroke. Symptoms of a heart attack may include chest pain or heaviness in the chest. Symptoms of a stroke may include sudden numbness or weakness of the arm, leg and face, feeling confused, difficulty speaking or understanding others, sudden difficulty in walking or loss of balance or coordination or sudden dizziness. <p>Very common side effects:</p> <ul style="list-style-type: none"> • low white blood cell counts (may increase the risk of infection) • feeling tired or weak • diarrhoea • nose bleed • inflammation of the lining of the mouth • swelling of hands, feet and legs due to fluid retention • high blood pressure • low platelet count (blood cells that help the blood to clot) • abdominal pain • inflammation of mucous membranes, such as digestive and respiratory tracts

- headache
- protein in the urine (abnormal urine test)

Common side effects:

- fever accompanied by low white blood cell counts
- low blood levels of a protein called albumin
- infusion-related reactions
- rash
- redness, swelling, numbness/tingling, or pain and/or skin peeling in hands and/or feet (called hand-foot syndrome)
- low blood levels of sodium (hyponatraemia) which can cause tiredness and confusion or muscle twitching
- confusion and/or disorientation in patients with chronic liver problems
- intestinal blockage; symptoms may include constipation and abdominal pain
- abnormal growth of blood vessels
- serious infection (sepsis)
- low blood levels of potassium (hypokalaemia) which can cause muscle weakness, twitching or abnormal heart rhythm

Rare side effects:

- abnormal blood clotting in small blood vessels

Not known frequency:

- an enlargement and weakening of a blood vessel wall or a tear in a blood vessel wall (aneurysms and artery dissections)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via

l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B- 1000 Bruxelles Madou (www.afmps.be or adversedrugreactions@fagg-afmps.be) or directly to *Eli Lilly Benelux*, Markiesstraat 1/4b, 1000 Brussels (safety_bemail-drug@lilly.com)

Informations résumées_Français

Nom du médicament	Cyramza®
Nom de la substance active	Ramucirumab
Indication et conditions d'utilisation	<p>Cyramza® (ramucirumab) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable qui ont une fétoprotéine alpha sérique (AFP) \geq 400 ng/ml et qui ont déjà été traités avec un traitement systémique.</p> <p>La dose recommandée de ramucirumab en monothérapie pour le carcinome hépatocellulaire est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines et est administrée par perfusion intraveineuse.</p> <p>Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la maladie progresse ou jusqu'à ce qu'une toxicité inacceptable se produise.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p>Critères d'inclusion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Les patients doivent avoir été clairement et complètement informés par le médecin traitant et avoir signé le formulaire de consentement éclairé avant le début du programme. 2) Le patient est âgé de \geq 18 ans au début du programme. 3) Le patient présente un diagnostic d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable basé sur l'un ou l'autre de ces éléments : <ol style="list-style-type: none"> a. résultats histopathologiques ou cytologiques b. en l'absence de confirmation histologique, un diagnostic de cirrhose et de HCC avec des caractéristiques d'imagerie classiques (c'est-à-dire, au moins un protocole du foie en 3 phases CT ou MRI et une lésion qui démontre un intense rehaussement en phase artérielle et qui disparaît dans la phase veineuse). 4) Le patient a reçu une thérapie systémique pendant au moins 14 jours. <ol style="list-style-type: none"> a. Le patient peut uniquement avoir reçu une seule thérapie systémique antérieure pour le cancer avancé/métastatique. b. Tous les traitements anticancéreux antérieurs doivent être terminés \geq 3 semaines (21 jours) avant la première dose de Cyramza®. 5) Le patient a connu une progression de sa maladie pendant ou après l'arrêt du traitement systémique ou a interrompu le traitement systémique pour intolérance. 6) Le patient a \geq 1 lésion mesurable selon les critères '<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>'/RECIST version 1.1 qui n'a pas été précédemment traitée par thérapie locorégionale. Un patient présentant une (des) lésion(s) précédemment traitée(s) par thérapie locorégionale est également éligible, si la lésion présente une progression documentée après traitement locorégional. 7) Le patient a un cancer du foie de stade C selon la classification Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) ou un cancer BCLC de stade B qui n'est pas indiqué pour un traitement locorégional ou qui ne répond pas à un traitement locorégional. 8) Le patient présente un AFP de départ \geq 400 ng/mL, tel que déterminé par le test de laboratoire local. 9) Résolution de tous les effets toxiques médicalement significatifs de la thérapie locorégionale antérieure, de la chirurgie, ou d'un autre traitement anticancéreux vers un grade \leq 1 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE ; Version 4.0]).

- 10) Le patient a une fonction hématologique, organique, et de coagulation suffisante comme déterminé par :
- a) une bilirubine totale $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la valeur normale institutionnelle (ULN)
 - b) les aspartate aminotransférases (ASAT) et les alanine aminotransférases (ALAT) $\leq 5 \times$ ULN.
 - c) une clairance calculée de la créatinine est ≥ 60 mL/min (formule de Cockcroft-Gault)
 - d) une protéinurie ≤ 1000 mg en 24 heures (si les analyses d'urine de routine indiquent une protéinurie $\geq 2+$).
 - e) Hématologie : Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9$ /L; l'utilisation récente (< 2 semaines avant le début du programme) de facteurs de croissance n'est pas autorisée
 - f) Une hémoglobine ≥ 9 g/dl (5,58 mmol/L). Les transfusions de produits sanguins ne sont pas autorisées dans les 2 semaines précédant le début du programme.
 - g) Plaquettes $\geq 75 \times 10^9$ /L.
 - h) Un Ratio International Normalisé (INR) $\leq 1,5$ et temps partiel de thromboplastine (PTT) ≤ 5 secondes au-dessus de l'ULN. Les patients recevant un traitement anticoagulant prophylactique à faible dose sont éligibles à condition que l'INR $\leq 1,5$ et le PTT ≤ 5 secondes au-dessus de l'ULN.
- 11) Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse sérique négatif dans les 7 jours précédant l'entrée dans le programme. Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent accepter d'utiliser des précautions contraceptives très efficaces pendant toute la durée du programme et jusqu'à 3 mois après la dernière dose de Cyramza®.
- 12) Le patient n'est pas éligible pour une étude clinique en cours avec Cyramza® et/ ou une étude clinique en cours dans l'indication envisagée de ce programme.
- 13) Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité.
- 14) La demande est faite par un médecin expérimenté en oncologie qui s'engage à surveiller l'administration dans un environnement pourvu d'un équipement de réanimation et qui prend les précautions nécessaires pour une administration sûre.

	<p>Critères d'exclusion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Le patient a ou a eu un carcinome fibrolamellaire du foie ou un hépatocolangiocarcinome (mixte). 2) Le patient présente actuellement ou a des antécédents d'encéphalopathie hépatique (n'importe quel grade). 3) Le patient présente actuellement ou a présenté récemment (≥ 6 mois avant la randomisation) un syndrome hépatorénal. 4) Le patient a eu précédemment une greffe du foie. 5) Les femmes enceintes ou allaitantes. 6) Le patient a des varices œsophagiennes ou gastriques qui nécessitent une intervention immédiate ou représentent un risque élevé de saignement. 7) Le patient a des signes de hypertension portale ou n'importe quelle antécédent de saignement variqueux. 8) Le patient prend un traitement antiplaquettaire chronique. 9) Le patient a une hypertension incontrôlée, malgré un traitement antihypertenseur. 10) Hypersensibilité à Cyramza®, ou à l'un des excipients ou à tout composant de composition chimique ou biologique similaire. <p>Les patients doivent avoir été clairement et complètement informés par le médecin traitant et avoir signé le formulaire de consentement éclairé avant le début du traitement.</p> <p>Outre les critères d'inclusion et d'exclusion mentionnés ci-dessus, il incombe au médecin traitant de prendre en considération les avertissements et précautions spéciaux supplémentaires, qui sont détaillés dans le protocole.</p> <p>Dès réception d'une demande initiale d'un médecin spécialisé en oncologie, le médecin responsable évaluera la demande (critères d'inclusion/exclusion et motivation du médecin traitant à enrôler ce patient) de façon anonyme (codage par le médecin prescripteur). Le médecin responsable vérifiera également les études cliniques en cours afin de s'assurer qu'aucune étude clinique ne soit appropriée pour le patient.</p> <p>En cas d'avis positif, le médecin responsable informera le responsable du programme de son accord, lequel mettra Cyramza® à la disposition du patient par l'intermédiaire du pharmacien et/ou du médecin traitant.</p> <p>L'examen de la demande initiale par le médecin responsable sera effectué dans les 3 jours ouvrables. Dans les 3 jours ouvrables après l'approbation d'une demande initiale ou une demande de renouvellement, le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital où le médecin traitant travaille. Une demande couvrira le traitement de 2 administrations pour le patient particulier inclus dans ce programme et non rétrospectivement.</p>
Durée	<p>Ce programme commence dès qu'il est approuvé par les autorités nationales compétentes (AFMPS/FAGG) et que les lots MNP sont étiquetés et disponibles. Le programme sera arrêté au moment que la décision de remboursement sera prise ou à partir du 30 avril 2021, selon la première éventualité.</p> <p><i>Eli Lilly Benelux</i> se réserve la possibilité de revoir les critères d'inclusion lors de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La publication de nouvelles données scientifiques

	<ul style="list-style-type: none"> • Le ratio bénéfice/risque change significativement • Lors de problèmes d'approvisionnement du marché • Nouveaux requis réglementaires
Conditions de distribution	<p>Cyramza® sera gratuitement mis à disposition des patients individuels par <i>Eli Lilly Benelux</i>. Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital où travaille le médecin prescripteur dans les 3 jours suivant l'approbation de la requête initiale ou renouvelée.</p> <p>La solution pour perfusion doit être préparée à l'aide d'une technique aseptique pour assurer la stérilité de la solution préparée. Chaque flacon est destiné à un usage unique.</p>
Responsable	<p>Responsable du programme : Mrs Bénédicte Van Maele, PhD S.A. Eli Lilly Benelux N.V. Rue du Marquis 1/4B 1000 Bruxelles Tel. 02/548.84.91 GSM : 0478/39 32 68 Van_Maele_Benedicte@lilly.com</p> <p>Médecin responsable: Dr. Marc Michaux, MD Rue du Marquis 1/4B 1000 Bruxelles Tel. 02/548 8459 michaux_marc@lilly.com</p> <p>Adresse de contact pour toutes demandes et questions : e-mail: Safety_bemail-drug@lilly.com Fax : 02/548 85 49</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout flacon de médicament inutilisé ou périmé doit être renvoyé vers <i>Eli Lilly Benelux</i> ou détruit par les méthodes appropriées et légales de l'institution, le plus rapidement possible après l'interruption du programme pour le patient en question. Les flacons destinés et livrés à l'attention d'un patient ne peuvent être utilisés que pour ce seul patient.</p> <p>Toute portion de ramucirumab non utilisée dans un flacon doit être détruite conformément aux requis légaux car le médicament ne contient pas d'agents conservateurs antimicrobiens.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Les effets secondaires suivants ont été rapportés :</p> <p>Effets indésirables fréquents :</p> <ul style="list-style-type: none"> • perforation dans la paroi gastro-intestinale : il s'agit de la formation d'un trou dans l'estomac, l'intestin ou le colon. Les symptômes incluent des douleurs abdominales sévères, des vomissements, de la fièvre ou des frissons. • saignements sévères dans l'estomac : les symptômes peuvent inclure une fatigue extrême, une faiblesse, des vertiges ou des modifications de la couleur de vos selles. • caillots de sang dans les artères : la présence de caillots de sang dans les

	<p>artères peut provoquer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Les symptômes d'une crise cardiaque peuvent inclure une douleur thoracique ou une lourdeur dans la poitrine. Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent inclure un engourdissement ou un affaiblissement soudain du bras, de la jambe et de la face, une confusion, des difficultés à parler ou à comprendre les autres, des difficultés soudaines pour marcher ou une perte d'équilibre ou de coordination ou des vertiges soudains.</p> <p>Effets indésirables très fréquents :</p> <ul style="list-style-type: none"> • diminution du nombre de globules blancs (ce qui peut augmenter le risque d'infections) • sensation de fatigue ou de faiblesse • diarrhées • saignement de nez • inflammation de la muqueuse buccale • gonflement des mains, des pieds et des jambes dû à une rétention de liquide • hypertension • diminution du nombre de plaquettes (cellules sanguines qui aident le sang à coaguler) • douleur abdominale • inflammation des muqueuses, telles que celles des voies digestives et respiratoires • maux de tête • protéines dans les urines (test urinaire anormal) <p>Effets indésirables fréquents :</p> <ul style="list-style-type: none"> • fièvre accompagnée d'une diminution du nombre de globules blancs • diminution du taux sanguin d'une protéine appelée albumine • réactions liées à la perfusion • éruption cutanée • rougeur, gonflement, engourdissement/picotement, ou douleur et/ou desquamation de la peau des mains et/ou des pieds (appelé syndrome palmoplantaire) • faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie) pouvant provoquer de la fatigue et de la confusion ou des spasmes musculaires • confusion et/ou désorientation chez les patients avec des problèmes chroniques du foie • obstruction intestinale ; les symptômes peuvent inclure constipation et douleur abdominale • croissance anormale de vaisseaux sanguins • infection grave (sepsis) • faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) pouvant provoquer une faiblesse musculaire, des spasmes ou un rythme cardiaque anormal <p>Effets indésirables rares :</p> <ul style="list-style-type: none"> • caillot sanguin anormal dans les petits vaisseaux sanguins <p>Fréquence indéterminée :</p>
--	---

- élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B- 1000 Bruxelles Madou (www.afmps.be) ou patientinfo@fagg-afmps.be) ou directement à *Eli Lilly Benelux*, Rue du Marquis 1/4b, 1000 Brussels (safety_bemail-drug@lilly.com)

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Cyramza®
Naam actieve substantie	Ramucirumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Cyramza® (ramucirumab) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten, met gevorderd of niet-reseceerbaar hepatocellulair carcinoom (HCC) met een serum alpha fetoproteïne (AFP) van ≥ 400 ng/ml, die eerder met systemische therapie behandeld zijn.</p> <p>De aanbevolen dosis ramucirumab als monotherapie voor hepatocellulair carcinoom is 8 mg/kg elke 2 weken en wordt toegediend via intraveneuze infusie.</p> <p>Het is aanbevolen de behandeling voort te zetten tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit heeft plaatsgevonden.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Inclusiecriteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) De patiënten moeten duidelijk en volledig zijn geïnformeerd door de behandelende arts en vóór aanvang van het programma het geïnformeerde toestemmingsformulier hebben ondertekend. 2) De patiënt is ≥ 18 jaar oud bij aanvang van het programma. 3) De patiënt heeft een diagnose van gevorderd of inoperabel HCC op basis van: <ol style="list-style-type: none"> a. histopathologische of cytologische bevindingen b. bij afwezigheid van histologische bevestiging, een diagnose van cirrose en HCC met klassieke beeldvormende kenmerken (dat wil zeggen ten minste 3-fase leverprotocol CT of MRI en een laesie die arteriële uitgesproken aankleuring vertoont en weer verdwijnt in de veneuze fase). 4) De patiënt kreeg gedurende ten minste 14 dagen systemische therapie. <ol style="list-style-type: none"> a. De patiënt mag slechts één eerdere systemische therapie hebben gehad voor gevorderde/gemetastaseerde ziekte. b. Alle eerdere behandelingen tegen kanker moeten ≥ 3 weken (21 dagen) vóór de eerste dosis Cyramza® voltooid zijn. 5) De patiënt ondervond ziekteprogressie tijdens of na stopzetting van de systemische therapie of, stopzetting van de systemische behandeling vanwege intolerantie. 6) De patiënt heeft ≥ 1 meetbare laesie volgens de Response Evaluatiecriteria In Solid Tumors (RECIST) versie 1.1 die niet eerder met locoregionale therapie is behandeld. Een patiënt met een laesie/laesies die eerder met locoregionale therapie is/zijn behandeld, komt ook in aanmerking als progressie van de laesie is gedocumenteerd na locoregionale behandeling. 7) De patiënt heeft Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stage C of BCLC fase B die niet vatbaar is voor locoregionale therapie of ongevoelig is voor locoregionale therapie. 8) De patiënt heeft een baseline AFP ≥ 400 ng/ml, zoals bepaald door lokale laboratoriumtests. 9) Alle klinisch significante toxische effecten van eerdere locoregionale therapie, chirurgie of andere antikankertherapie zijn opgelost tot graad ≤ 1 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE; versie 4.0]). 10) De patiënt heeft een adequate hematologische, orgaan- en stollingsfunctie zoals bepaald door:

	<p>a) Totaal bilirubine $\leq 1,5$ maal de bovengrens van de institutionele normale waarde (ULN)</p> <p>b) Aspartaattransaminase (AST) en alanine-transaminase (ALT) $\leq 5 \times$ ULN.</p> <p>c) De berekende creatinineklaring is ≥ 60 ml/min (Cockcroft-Gault-formule)</p> <p>d) Proteïnurie ≤ 1000 mg in 24 uur (als routine-urineonderzoek aangeeft $\geq 2+$ proteïnurie).</p> <p>e) Hematologisch: Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,0 \times 10^9/L$; recent (< 2 weken voor aanvang van het programma) gebruik van groeifactorondersteuning is niet toegestaan</p> <p>f) Hemoglobine ≥ 9 g/dl (5,58 mmol/l). Transfusies van bloedproducten zijn niet toegestaan binnen 2 weken voor aanvang van het programma</p> <p>g) Bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/L$.</p> <p>h) International Normalized Ratio (INR) $\leq 1,5$ en een partiële tromboplastinetijd (PTT) ≤ 5 seconden boven de ULN. Patiënten die een lage dosis antistollingstherapie krijgen bij profylactische dosissen komen in aanmerking op voorwaarde dat INR ≤ 1.5 en PTT ≤ 5 seconden boven de ULN ligt.</p> <p>11) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben binnen 7 dagen voorafgaand aan het begin van het programma. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannen moeten akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve voorbehoedsmiddelen tijdens het programma en tot 3 maanden na de laatste dosis Cyramza®.</p> <p>12) De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie uitgevoerd met Cyramza® en/of een klinische studie uitgevoerd in de beoogde indicatie van dit programma.</p> <p>13) De patiënt kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, vanwege werkzaamheids- en/of veiligheidsproblemen.</p> <p>14) Verzoek wordt gedaan door een arts met ervaring in de oncologie die zich ertoe verbindt de toediening te controleren in een omgeving met beschikbare reanimatieapparatuur en de nodige voorzorgsmaatregelen neemt voor een veilige toediening.</p> <p>Exclusiecriteria</p> <p>1) De patiënt heeft of had fibrolamellair carcinoom of gemengd hepatocellulair cholangiocarcinoom.</p> <p>2) De patiënt heeft een voorgeschiedenis van of huidige hepatische encefalopathie (elke graad).</p> <p>3) De patiënt heeft momenteel of recent (≥ 6 maanden voorafgaand aan randomisatie) hepatorenaal syndroom.</p> <p>4) De patiënt had een eerdere levertransplantatie.</p> <p>5) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.</p> <p>6) De patiënt heeft oesofageale of maagvarices die onmiddellijk ingrijpen vereisen of een hoog bloedingsrisico vertonen.</p> <p>7) De patiënt vertoont tekenen van portale hypertensie of een eerdere voorgeschiedenis van varices bloedingen.</p> <p>8) De patiënt krijgt een chronische antibloedplaatjes-therapie.</p> <p>9) De patiënt heeft ongecontroleerde hypertensie, ondanks antihypertensieve</p>
--	--

	<p>therapie.</p> <p>10) Overgevoeligheid voor Cyramza®, of voor één van de hulpstoffen of een product met vergelijkbare chemische of biologische samenstelling.</p> <p>Patiënten moeten duidelijk en volledig door de behandelende arts zijn geïnformeerd en vóór aanvang van de behandeling het geïnformeerde toestemmingsformulier hebben ondertekend.</p> <p>Naast bovenstaande inclusie- en exclusiecriteria is het de verantwoordelijkheid van de behandelende arts om rekening te houden met de aanvullende speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen, die in het protocol worden beschreven.</p> <p>Na ontvangst van een initiële aanvraag van een arts gespecialiseerd in oncologie, zal de verantwoordelijke arts het verzoek (inclusie/exclusiecriteria en motivatie van behandelende arts om deze patiënt te includeren) op anonieme basis evalueren (codering door de voorschrijvende arts). De verantwoordelijke arts zal eveneens de lopende klinische studies bekijken om te verzekeren dat geen enkele lopende studie geschikt is voor de patiënt.</p> <p>In geval van positief advies, zal de verantwoordelijke arts de verantwoordelijke van het programma op de hoogte stellen van zijn akkoord, die Cyramza® beschikbaar zal stellen voor de patiënt via de apotheker en/of de behandelende arts.</p> <p>Herziening van de initiële aanvraag door de verantwoordelijke arts zal binnen 3 werkdagen worden uitgevoerd.</p> <p>Na goedkeuring van de initiële of vernieuwings-aanvraag, zal de medicatie binnen de 3 werkdagen geleverd worden in de apotheek van het ziekenhuis waar de behandelende arts werkt. Één aanvraag is voldoende voor 2 toedieningen van een specifieke patiënt die deelneemt aan het programma en kan niet retrospectief aangevraagd worden.</p>
Looptijd	<p>Dit programma start zodra het is goedgekeurd door de nationale bevoegde autoriteiten (FAGG/AFMPS) en MNP-batches geëtiketteerd en beschikbaar zijn. Het programma zal stoppen op het moment van de beslissing van terugbetaling of vanaf 30 april 2021, afhankelijk van wat eerst plaatsvindt.</p> <p><i>Eli Lilly Benelux</i> heeft de mogelijkheid om de inclusie van nieuwe patiënten te herzien wanneer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieuwe informatie beschikbaar wordt, • de risico/baten analyse significant veranderd is, • de beschikbaarheid van het product in het gedrang is • de wetgeving veranderd is.
Distributievoorwaarden	<p>Cyramza® wordt kosteloos ter beschikking gesteld voor individuele patiënten door <i>Eli Lilly Benelux</i>. Na goedkeuring van een initieel- of hernieuwingsaanvraag wordt het geneesmiddel binnen 3 werkdagen geleverd in de ziekenhuisapothek waar de behandelende arts tewerkgesteld is.</p> <p>De oplossing voor infusie dient met een aseptische techniek bereid te worden om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen. Elke flacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.</p>

Verantwoordelijke	<p>Verantwoordelijke van het programma :</p> <p>Mrs Bénédicte Van Maele, PhD S.A. Eli Lilly Benelux N.V. Rue du Marquis 1/4B 1000 Bruxelles Tel. 02/548.84.91 GSM : 0478/39 32 68 Van_Maele_Benedicte@lilly.com</p> <p>Verantwoordelijke arts:</p> <p>Dr. Marc Michaux, MD Rue du Marquis 1/4B 1000 Bruxelles Tel. 02/548 8459 michaux_marc@lilly.com</p> <p>Contactgegevens voor alle aanvragen en vragen :</p> <p>e-mail: safety_bemail-drug@lilly.com Fax : 02/548 85 49</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Alle ongebruikte of vervallen medicatie dient te worden teruggestuurd naar <i>Eli Lilly Benlux</i> of vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften van zodra de deelname van de patiënt aan het medisch noodprogramma wordt stopgezet. De medicatie geleverd op aanvraag voor een individuele patiënt in het kader van het medisch noodprogramma, kan enkel gebruikt worden voor die specifieke patiënt.</p> <p>Eventueel ongebruikte, in de flacon resterende porties ramucurimab dienen vernietigd te worden, daar het product geen antimicrobiële conserveermiddelen bevat.</p>
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>De volgende bijwerkingen zijn gemeld:</p> <p>Vaak voorkomende bijwerkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gat in de wand van de ingewanden: dit is een gat dat ontstaan is in de maag, darm of dunne darm. Verschijnselen kunnen ernstige maagpijn zijn, braken (overgeven), koorts of rillingen. • ernstige bloeding in de ingewanden: verschijnselen kunnen onder andere zijn ernstige vermoeidheid, zwakte, duizeligheid of veranderingen in de kleur van uw ontlasting. • bloedstolsels in de slagaderen: bloedstolsels in de aderen kunnen een hartaanval of beroerte tot gevolg hebben. Verschijnselen van een hartaanval kunnen pijn op de borst of druk op de borst zijn. Verschijnselen van een beroerte kunnen plotselinge gevoelloosheid of zwakte van arm, been en gezicht zijn, een verward gevoel, moeite met spreken en anderen begrijpen, plotselinge moeilijkheden bij het lopen of verlies van het evenwicht of coördinatie of plotselinge duizeligheid. <p>Zeer vaak voorkomende bijwerkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • afname van het aantal witte bloedcellen (verhoging van de kans op infecties) • zich vermoeid of zwak voelen • diarree • neusbloeding

- ontsteking van de binnenkant van de mond
- opzwellen van de handen, voeten en benen als gevolg van het vasthouden van vocht
- hoge bloeddruk
- laag aantal bloedplaatjes (bloedcellen die helpen bij de bloedstolling)
- buikpijn
- ontsteking van slijmvliezen, bijvoorbeeld van het maag-darmkanaal en de ademhalingswegen
- hoofdpijn
- eiwit in de urine (afwijkende uitslagen van urinetest)

Vaak voorkomende bijwerkingen:

- koorts in combinatie met een laag aantal witte bloedcellen
- laag gehalte van een eiwit genaamd albumine in het bloed
- infusiegerelateerde reacties
- huiduitslag
- roodheid, zwelling, dof gevoel/tintelingen of pijn en/of afschilfering van de huid van de handen en/of voeten (ook wel hand- en voetsyndroom genoemd)
- laag natriumgehalte in het bloed (hyponatriëmie), wat vermoeidheid en verwarring of spiertrekkingen kan veroorzaken
- verwarring en/of desoriëntatie bij patiënten met chronisch leverfalen
- darmverstopping, verschijnselen kunnen verstopping (obstipatie) en buikpijn zijn
- abnormale groei van bloedvaten
- ernstige infectie (sepsis)
- laag kaliumgehalte in het bloed (hypokaliaemie), wat spierzwakte, spiertrekkingen of een abnormale hartslag kan veroorzaken

Zelden voorkomende bijwerkingen:

- abnormale vorming van bloedstolsels in kleine bloedvaten

Onbekende frequentie:

Een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou (www.fagg.be of patientinfo@fagg-afmps.be) of rechtstreeks aan *Eli Lilly Benelux*, Markiesstraat 1/4b, 1000 Brussels (safety_bemail-drug@lilly.com)