Summarized Information_English

Informations résumées_Français

Samengevatte informatie_Nederlands

famhp
federal agency for medicines and health products

Summarized information_English

Product Name	Nubeqa®
Active substance	Darolutamide
Indication and conditions of use	Indicated for the treatment of adult men with metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy. The recommended dose is 600 mg darolutamide (two tablets of 300 mg) taken twice daily, equivalent to a total daily dose of 1200 mg. The tablets should be taken whole with food. Darolutamide should be continued until disease progression or unacceptable toxicity. Medical castration with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist or antagonist (GnRH analogue) should be continued during treatment of patients not surgically castrated.

Conditions, delays and further rules for participation of patients	<u>Inclusion criteria:</u>
	- The patient is not eligible for a clinical trial running with Nubeqa® (darolutamide) or another investigational medicinal product (IMP) in the MNP indication.
	- The patient is not eligible for treatment or cannot be adequately treated according to clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues, with an alternative pharmaceutical therapy that is commercially available in Belgium AND that is reimbursed for the MNP indication.
	- The patient is not intended to be treated with chemotherapy on top of darolutamide and ADT. If the physician has the intention to intensify treatment with chemotherapy, the patient should start with commercial product of Nubeqa® as per reimbursement criteria.
	- Written informed consent obtained.
	- Males ≥18 years of age.
	- Metastatic disease documented either by a positive bone scan or by contrast-enhanced computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) scan. Patients with regional lymph node metastases only (N1, below the aortic bifurcation) will not be eligible.
	- Patient must have mHSPC and be eligible for darolutamide.
	
	<u>Exclusion criteria:</u>
	- Known hypersensitivity to the drug, study drug classes, or excipients in the formulation of the drug.
	- The patient has a condition (such as medical history, current physical condition) that would make his participation not in his best interest, as judged by the physician.
	  ▪ Patients with clinically significant cardiovascular disease in the past 6 months including stroke, myocardial infarction, severe/unstable angina pectoris, coronary/peripheral artery bypass graft, and symptomatic congestive heart failure were excluded from the clinical studies. Therefore, the safety of darolutamide in these patients has not been established. If darolutamide is prescribed, patients with clinically significant cardiovascular disease should be treated for these conditions according to established guidelines.
	  ▪ In case of liver function test abnormalities suggestive of idiosyncratic drug induced liver injury, permanently discontinue treatment with darolutamide.

	▪ In patients with a history of risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval, physicians should assess the benefit risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating darolutamide. ▪ Nubeqa contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose galactose malabsorption should not take this medicinal product. For further information on special warnings and precautions for use, please refer to sections 13.1 and 13.3 of the protocol.
Duration of the program	The MNP will start once approved by the national competent authority (FAGG/AFMPS) and once MNP batches are produced and available. The MNP will stop when the reimbursement procedure for mHSPC in combination with ADT has ended (regardless of its outcome) or when the reimbursement dossier has been withdrawn. At the time the program ends patients participating in the program must switch to the commercially available medicinal product. However, as long as the medicinal product is not commercially available in Belgium for the indication of the program, the applicant shall continue to provide for free the medicinal product to those patients that were already included in the program, according to the modalities of the closed program unless decided otherwise by the competent authority for scientific reasons. Of note, the modalities of a program can be adapted upon request from the competent authorities at any time e.g. in case scientific data would necessitate such change. The program will be reviewed regularly by Bayer, who has the right to stop the program at any time.
Conditions of distribution	Darolutamide will only be made available by Bayer SA-NV upon receipt of confirmation of patient's eligibility in line with the inclusion/exclusion criteria and once the responsible physician gives a positive advice on the admissibility of the patient upon the individual request submitted by the treating physician and the completion of the requested documents by this treating physician. Upon request of the treating physician and the consent of the patient, the responsible physician of Bayer will evaluate the patient's eligibility, check ongoing clinical trials which could fit to the patient, and respond (approval or rejection) within 5 working days. The initiation and conduct of the treatment with darolutamide for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician. As part of this program and the follow-up procedure, the treating physician must be an urologist, medical oncologist or radiation oncologist. The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the treating physician is working within 10 calendar days after approval of an initial or renewal request. Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the treating physician is working.
Responsible of the program	**Responsible of the program:** Raphaël Bierlaire Bayer SA-NV, Kouterveldstraat 7A 301; 1831 Diegem +32 479 99 49 15

<table>
<tr><td></td><td>raphael.bierlaire@bayer.com

Responsible physician:
Dr. Hans Vandenberghe
Bayer SA-NV,
Kouterveldstraat 7A 301; 1831 Diegem</td></tr>
<tr><td>Modalities for the disposal</td><td>Any unused medication needs to be returned to Bayer or destroyed in an appropriate facility 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 a Medical Need Program can only be used for that particular patient.</td></tr>
<tr><td>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</td><td>A list of expected adverse reactions is provided below.

Adverse reactions are classified according to System Organ Class. They are grouped according to their frequencies. Frequency groups are defined by the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse reactions reported in nmCRPC and mHSPC patients treated with darolutamide in ARAMIS and ARANOTE studies[a]
<table>
<tr><th>System organ class (MedDRA)</th><th>Very common</th><th>Common</th></tr>
<tr><td>Cardiac disorders</td><td></td><td>Ischaemic heart disease[b]

Heart failure[c]</td></tr>
<tr><td>Skin and subcutaneous tissue disorders</td><td></td><td>Rash[d]</td></tr>
<tr><td>Musculoskeletal and connective tissue disorders</td><td></td><td>Pain in extremity

Fractures</td></tr>
<tr><td>General disorders and administration site conditions</td><td>Fatigue/asthenic conditions[e]</td><td></td></tr>
<tr><td>Investigations[f]</td><td>Neutrophil count decreased

Blood bilirubin increased

ALT increased

AST increased</td><td></td></tr>
</table>
[a] The median duration of exposure in the ARAMIS and ARANOTE studies was 18.2 months (range: 0.0 to 44.3 months) in patients treated with darolutamide and 11.6 months (range: 0.0 to 40.5 months) in patients treated with placebo.
[b] Includes arteriosclerosis coronary artery, coronary artery disease, coronary artery occlusion, coronary artery stenosis, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, angina pectoris, angina unstable, myocardial infarction, myocardial ischaemia.</td></tr>
</table>

	[c] Includes cardiac failure, cardiac failure acute, cardiac failure chronic, cardiac failure congestive, cardiogenic shock, heart failure with preserved ejection fraction. [d] Includes rash, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pustular, erythema, dermatitis. [e] Includes fatigue and asthenia, lethargy and malaise. [f] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. The incidence is based on values reported as laboratory abnormalities. <u>Description of selected adverse reactions</u> *Liver function tests* Cases of idiosyncratic drug induced liver injury with grade 3 and 4 increases in alanine aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST) to ≥ 5 and ≥ 20 x upper limit of normal (ULN) have been reported with darolutamide treatment including increased transaminases along with a simultaneous increase in total bilirubin to ≥ 2 x ULN. Time to onset ranged from 1 month to 12 months after initiation of darolutamide. In many cases the ALT and AST elevations were reversible upon darolutamide discontinuation. *Fatigue* Fatigue/asthenic conditions were reported in 13.7% of patients treated with darolutamide and in 11.7% of patients treated with placebo. Events with worst grade of 3 were reported in 0.4% of patients treated with darolutamide and in 0.9% of patients treated with placebo. Fatigue (not including asthenia, lethargy or malaise) occurred in the majority of patients (10.0% of patients treated with darolutamide and 8.5% of patients treated with placebo). *Fractures* Fractures occurred in 4.1% of patients treated with darolutamide and in 3.2% of patients treated with placebo. *Ischaemic heart disease and heart failure* Ischaemic heart disease occurred in 3.4% of patients treated with darolutamide and in 2.2% of patients treated with placebo. Grade 5 events occurred in 0.4% of patients treated with darolutamide and 0.4% of patients treated with placebo. Heart failure occurred in 1.6% of patients treated with darolutamide and in 0.9% of patients treated with placebo. *Neutrophil count decreased* Neutrophil count decreased was reported as a laboratory abnormality in 17.3% of patients treated with darolutamide and in 7.4% of patients treated with placebo. The median time to nadir was 225 days. The laboratory tests abnormalities manifested predominantly as grade 1 or 2 intensity. Neutrophil count decreased of grade 3 and 4 was reported in 2.6% and 0.3% of patients, respectively. Only one patient permanently discontinued darolutamide due to neutropenia. Neutropenia was either transient or reversible (83% of patients) and were not associated with any clinically relevant signs or symptoms. *Blood bilirubin increased* Bilirubin increased was reported as a laboratory abnormality in 16.1% of patients treated with darolutamide and in 6.1% of patients treated with placebo. The episodes were predominantly of grade 1 or 2 intensity, not associated with any clinically relevant signs or symptoms, and reversible after darolutamide

	was discontinued. Bilirubin increased of grade 3 and 4 was reported in 0.2% of patients treated with darolutamide and in 0% of patients treated with placebo. In the darolutamide arm, the mean time to first onset of increased bilirubin was 187 days, and the mean duration of the first episode was 172 days. One patient was discontinued from treatment due to increase in bilirubin. *ALT and AST increased* ALT increased was reported as a laboratory abnormality in 13.3% of patients treated with darolutamide and in 9.7% of patients treated with placebo. AST increased was reported as a laboratory abnormality in 22.0% of patients treated with darolutamide and in 13.4% of patients treated with placebo. The episodes were predominantly of grade 1 or 2 intensity, not associated with any clinically relevant signs or symptoms, and reversible after darolutamide was discontinued. ALT increased of grade 3 and 4 was reported in 0.9% of patients treated with darolutamide and in 0.3% of patients treated with placebo. AST increased of grade 3 and 4 was reported in 1.2% of patients treated with darolutamide and in 0.3% of patients treated with placebo. In the darolutamide arm, the mean time to first onset of increased ALT was 253 days and for increased AST 257 days. The mean duration of the first episode was 122 days for ALT increase and 121 days for AST increase. Two and 3 patients were discontinued from treatment due to increase in ALT and AST, respectively. The treating physician should report all adverse events (serious or non-serious) to Bayer Drug Safety within 24 hours after awareness. The treating physician can be contacted by the responsible physician of the program and/or delegate if supplementary information is needed to evaluate the safety aspects of the reported cases.

Informations résumées_Français

Nom du medicament	Nubeqa®
Nom de la substance active	Darolutamide
Indication et conditions d'utilisation	Indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). La dose recommandée est de 600 mg de darolutamide (2 comprimés de 300 mg) deux fois par jour, soit une dose journalière totale de 1 200 mg. Les comprimés doivent être pris entiers, avec de la nourriture. La castration médicale par un agoniste ou un antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<u>Critères d'inclusion</u>: - Le patient n'est pas éligible à un essai clinique en cours avec Nubeqa® (darolutamide) ou un autre médicament expérimental dans l'indication envisagée de ce programme. - Le patient n'est pas éligible au traitement ou ne peut pas être traité de manière adéquate selon les directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité, avec une thérapie pharmaceutique alternative disponible dans le commerce en Belgique ET remboursée pour l'indication envisagée de ce programme. - Le patient n'est pas destiné à être traité par chimiothérapie en combinaison avec le darolutamide et l'ADT. Si le médecin envisage d'intensifier le traitement par chimiothérapie, l'initiation du produit commercial de Nubeqa® devra être privilégiée conformément aux critères de remboursement. - Obtention du consentement éclairé par écrit. - Hommes âgé de ≥ 18 ans. - Maladie métastatique documentée soit par une scintigraphie osseuse positive, soit par une tomodensitométrie (TDM) avec contraste ou une imagerie par résonance magnétique (IRM). Les patients présentant uniquement des métastases ganglionnaires régionales (N1, sous la bifurcation aortique) ne seront pas admissibles. - Le patient doit être atteint de mHSPC et être éligible au darolutamide. <u>Critères d'exclusion:</u> - Hypersensibilité connue au médicament, aux classes de médicaments à l'étude ou aux excipients de la formulation du médicament. - Le patient présente une condition (comme des antécédents médicaux, une condition physique actuelle) qui rendrait sa participation contraire à son intérêt, selon le jugement du médecin. ▪ Les patients ayant eu une pathologie cardiovasculaire cliniquement significative au cours des 6 derniers mois, notamment un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde, un angor sévère/instable, un pontage artériel périphérique/coronarien et

	une insuffisance cardiaque congestive symptomatique, ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, la sécurité du darolutamide chez ces patients n'a pas été établie. Si darolutamide est prescrit, les patients ayant présentés une maladie cardiovasculaire cliniquement significative doivent être traités pour ces affections conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur. ▪ En cas d'anomalies des tests de la fonction hépatique évocatrices d'une atteinte hépatique médicamenteuse idiosyncrasique, le traitement par le darolutamide doit être définitivement arrêté. ▪ Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice/risque en prenant en compte le risque de torsades de pointes avant l'instauration du traitement par darolutamide. ▪ NUBEQA contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament. Pour plus d'informations sur les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi, veuillez-vous référer aux sections 13.1 et 13.3 du protocole.
Durée	Le programme MNP débutera une fois approuvé par l'autorité nationale compétente (FAGG/AFMPS) et une fois que des lots spécifiques au MNP seront produits et disponibles. Le programme MNP s'arrêtera lorsque la procédure de remboursement du Nubeqa en association avec l'ADT en mHSPC sera terminée (quel que soit son résultat) ou lorsque le dossier de remboursement aura été retiré. À la fin du programme, les patients inclus dans celui-ci devront passer au conditionnement disponible dans le commerce. Cependant, tant que le médicament n'est pas disponible dans le commerce en Belgique pour l'indication du programme, Bayer continuera à fournir gratuitement le médicament aux patients qui étaient déjà inclus dans le programme, selon les modalités du programme fermé, sauf décision contraire de l'autorité compétente pour des raisons scientifiques. Il convient de noter que les modalités d'un programme peuvent être adaptées à tout moment sur demande des autorités compétentes, par exemple si les données scientifiques nécessitent un tel changement. Le programme sera régulièrement révisé par Bayer, qui a le droit d'arrêter le programme à tout moment.
Conditions de distribution	Darolutamide sera mis à disposition par Bayer SA-NV après réception de la confirmation de l'éligibilité du patient en vertu des critères d'inclusion/exclusion de ce programme, et de l'avis positif du médecin responsable quant à l'admissibilité du patient, et sur demande individuelle du médecin traitant et remise des documents requis dûment complétés par ce médecin traitant. Sur demande du médecin traitant et consentement du patient, le médecin responsable évaluera l'éligibilité du patient pour le programme, vérifiera si une étude clinique en cours pourrait convenir au patient, et remettra la décision (approbation ou réjection) endéans les 5 jours ouvrables. L'initiation et la conduite du traitement par darolutamide chez un patient particulier relèveront de l'entière et seule responsabilité du médecin traitant. Dans le cadre de ce

<table>
<tr><td></td><td>programme et de la procédure de suivi, le médecin traitant doit être un urologue, oncologue médicale ou radiothérapeute.

Le médicament sera délivré à la pharmacie de l'hôpital où le médecin traitant travaille dans les 10 jours calendaires après l'approbation d'une demande initiale ou d'une demande de renouvellement.

Les patients n'auront accès au médicament qu'à l'hôpital où le médecin traitant travaille.</td></tr>
<tr><td>Responsable du program</td><td>Responsable du program :
Raphaël Bierlaire
Bayer SA-NV,
Kouterveldstraat 7A 301; 1831 Diegem
+32 479 99 49 15
raphael.bierlaire@bayer.com

Médecin responsable :
Dr. Hans Vandenberghe
Bayer SA-NV,
Kouterveldstraat 7A 301; 1831 Diegem</td></tr>
<tr><td>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</td><td>Tout médicament non utilisé doit être retourné à Bayer ou éliminé dans une infrastructure appropriée le plus rapidement possible après la sortie du patient du programme.

Un médicament attribué à un patient déterminé dans le cadre de ce programme ne peut être utilisé que pour ce patient particulier.</td></tr>
<tr><td>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables inattendus graves</td><td>Une liste des effets indésirables attendus est fournie ci-dessous.

Les effets indésirables sont catégorisés par classe de système d'organes. Ils sont regroupés par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables rapportés chez les patients nmCRPC et mHSPC traités par darolutamide dans les études ARAMIS et ARANOTE [a]
<table>
<tr><th>Classe de système d'organes (MedDRA)</th><th>Très fréquent</th><th>Fréquent</th></tr>
<tr><td>Affections cardiaques</td><td></td><td>Cardiopathie ischémique[b]
Insuffisance cardiaque[c]</td></tr>
<tr><td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td><td></td><td>Éruption cutanée[d]</td></tr>
<tr><td>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</td><td></td><td>Douleurs dans les extrémités
Fractures</td></tr>
<tr><td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td><td>Fatigue/états asthéniques[e]</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Investigations[f]	Diminution du nombre de neutrophiles Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	

[a] La durée médiane d'exposition dans les études ARAMIS et ARANOTE était de 18,2 mois (intervalle : 0,0 à 44,3 mois) chez les patients ayant reçu le darolutamide et de 11,6 mois (intervalle : 0,0 à 40,5 mois) chez les patients ayant reçu le placebo.

[b] Inclut artériosclérose de l'artère coronaire, maladie de l'artère coronaire, occlusion artérielle coronaire, sténose artérielle coronaire, syndrome coronaire aigu, infarctus du myocarde aigu, angine de poitrine, angor instable, infarctus du myocarde, ischémie myocardique.

[c] Inclut insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée.

[d] Inclut éruption cutanée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption pustuleuse, érythème, dermatite.

[e] Inclut fatigue et asthénie, léthargie et malaise.

[f] Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE), version 5.0. L'incidence est basée sur les valeurs rapportées en tant qu'anomalies biologiques.

Description de certains effets indésirables

Tests de la fonction hépatique

Des cas d'atteintes hépatiques médicamenteuses idiosyncrasiques avec augmentations de grade 3 et 4 de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) à ≥ 5 et ≥ 20 × la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportés avec le traitement par le darolutamide dont des augmentations des transaminases avec augmentation simultanée de la bilirubine totale à ≥ 2 × LSN. Le délai d'apparition de ces effets était compris entre 1 mois et 12 mois après l'instauration du traitement par le darolutamide. Dans de nombreux cas, les élévations de l'ALAT et de l'ASAT ont été réversibles à l'arrêt du darolutamide.

Fatigue

Une fatigue/des états asthéniques ont été rapportés chez 13,7 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 11,7 % des patients ayant reçu le placebo. Des événements de grade 3 maximum ont été rapportés chez 0,4 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 0,9 % des patients ayant reçu le placebo. La majorité de ces patients (10,0 % des patients ayant reçu le darolutamide et 8,5 % des patients ayant reçu le placebo) a présenté une fatigue (asthénie, léthargie et malaise exclus).

Fractures

Des fractures sont survenues chez 4,1 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 3,2 % des patients ayant reçu le placebo.

Cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaque

Une cardiopathie ischémique a été observée chez 3,4 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 2,2 % des patients ayant reçu le placebo. Des

	événements de grade 5 sont survenus chez 0,4 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 0,4 % des patients ayant reçu le placebo. Une insuffisance cardiaque a été observée chez 1,6 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 0,9 % des patients ayant reçu le placebo. *Neutrophiles diminués* Une anomalie biologique de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapportée chez 17,3 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 7,4 % des patients ayant reçu le placebo. Le délai médian jusqu'au nadir était de 225 jours. Ces anomalies biologiques étaient le plus souvent de grade 1 ou 2. Une diminution du nombre de neutrophiles de grade 3 et 4 a été rapportée chez respectivement 2,6 % et 0,3 % des patients. Un seul patient a arrêté définitivement le darolutamide en raison d'une neutropénie. Les cas de neutropénie étaient transitoires ou réversibles (83 % des patients) et n'étaient pas associés à des signes ou symptômes cliniquement significatifs. *Bilirubine sanguine augmentée* Une anomalie biologique de type élévation de la bilirubine sanguine a été rapportée chez 16,1 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 6,1 % des patients ayant reçu le placebo. Les épisodes étaient le plus souvent de grade 1 ou 2, n'étaient pas associés à des signes ou symptômes cliniquement significatifs, et étaient réversibles à l'arrêt du darolutamide. Des cas d'élévation de la bilirubine de grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,2 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 0 % des patients ayant reçu le placebo. Dans le groupe darolutamide, le délai moyen avant le premier épisode d'élévation de la bilirubine était de 187 jours, et la durée moyenne du premier épisode était de 172 jours. Un patient a arrêté définitivement le traitement en raison d'une élévation de la bilirubine. *ALAT et ASAT augmentées* Une élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) a été rapportée en tant qu'anomalie biologique chez 13,3 % des patients ayant reçu le darolutamide, et chez 9,7 % des patients ayant reçu le placebo. Une élévation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) a été rapportée en tant qu'anomalie biologiques chez 22,0 % des patients ayant reçu le darolutamide, et chez 13,4 % des patients ayant reçu le plaebo. Les épisodes étaient principalement d'intensité de grade 1 ou 2, non associés à des signes ou symptômes cliniquement pertinents et réversibles après l'arrêt du darolutamide. Une élévation de l'ALAT de grade 3 et de grade 4 a été rapportée chez 0,9 % des patients traités par darolutamide, et chez 0,3 % des patients traités par placebo. Une élévation de l'ASAT de grade 3 et de grade 4 a été rapportée chez 1,2 % des patients ayant reçu le darolutamide, et chez 0,3 % et des patients ayant reçu le placebo. Dans le groupe darolutamide, le délai moyen d'apparition de la première augmentation de l'ALAT était de 253 jours et pour l'augmentation de l'ASAT de 257 jours. La durée moyenne du premier épisode était de 122 jours pour l'augmentation de l'ALAT et de 121 jours pour l'augmentation de l'ASAT. Deux et trois patients ont dû interrompre le traitement en raison d'une augmentation de l'ALAT et de l'ASAT, respectivement. Le médecin traitant s'engage à transmettre tous les effets indésirables (sérieux ou non sérieux) à Bayer Drug Safety endéans les 24h suivant la réception des informations.

	Le médecin traitant pourra être contacté par le médecin responsable ou son délégué si de plus amples informations sont nécessaires pour évaluer les cas rapportés.

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Nubeqa®
Naam actieve substantie	Darolutamide
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	Geïndiceerd voor gebruik bij volwassen mannen voor de behandeling van gemetastaseerde hormoonsensitieve prostaatkanker (mHSPC) in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT). De aanbevolen dosis is 600 mg darolutamide (twee tabletten van 300 mg) die tweemaal daags moet worden ingenomen, wat overeenkomt met een totale dagelijkse dosis van 1200 mg. De tabletten dienen in hun geheel met voedsel te worden ingenomen. Bij patiënten die niet chirurgisch zijn gecastreerd, moet de chemische castratie tijdens de behandeling worden voorgezet met een luteinising hormone-releasing hormone (LHRH)-agonist of -antagonist (GnRH-analoog).
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<u>Inclusiecriteria:</u> - De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische proef met Nubeqa® (darolutamide) of een ander experimenteel geneesmiddel in de MNP-indicatie. - De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet adequaat worden behandeld volgens de klinische richtlijnen, vanwege werkzaamheids- en/of veiligheidsproblemen, met een alternatieve farmaceutische therapie die commercieel beschikbaar is in België EN die wordt terugbetaald voor de MNP-indicatie. - De patiënt is niet bedoeld om te worden behandeld met chemotherapie bovenop darolutamide en ADT. Als de arts van plan is om de behandeling met chemotherapie te intensiveren, moet de patiënt starten met het commerciële product van Nubeqa® volgens de terugbetalingscriteria. - De geïnformeerde toestemming van de patiënt werd verkegen. - De patiënt is een volwassen man (18 jaar of ouder). - Metastatische ziekte gedocumenteerd door een positieve botscan of door CT- of MRI-scan. Patiënten bij wie de uitzaaiing beperkt is tot regionale lymfeklieren (N1, onder de aortabifurcatie) komen niet in aanmerking. - De patiënt heeft mHSPC en komt in aanmerking voor een behandeling met darolutamide. <u>Exclusiecriteria:</u> - Bekende overgevoeligheid voor het geneesmiddel, de onderzochte geneesmiddelklassen of hulpstoffen in de samenstelling van het geneesmiddel. - De patiënt heeft een aandoening (zoals medische voorgeschiedenis, huidige fysieke conditie) waardoor deelname van de patiënt volgens de arts niet in zijn beste belang is. ▪ Patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte in de afgelopen 6 maanden, waaronder beroerte, myocardinfarct, ernstige/instabiele angina pectoris, coronaire/perifere arteriële

	bypass en symptomatisch congestief hartfalen werden van de klinische studies uitgesloten. Hierdoor is de veiligheid van darolutamide bij deze patiënten niet vastgesteld. Als darolutamide wordt voorgeschreven, dienen patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte te worden behandeld voor deze aandoeningen volgens de vastgestelde behandelrichtlijnen. ▪ In geval van afwijkingen in leverfunctietesten die door het geneesmiddel geïnduceerde idiosyncratische leverschade suggereren, moet de behandeling met darolutamide definitief worden gestaakt. ▪ Bij patiënten met een voorgeschiedenis van risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het QT-interval zouden kunnen verlengen, dienen artsen alvorens te beginnen met darolutamide de verhouding tussen voordelen en risico's te beoordelen, met inbegrip van de mogelijkheid van torsade de pointes. ▪ NUBEQA bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Voor meer informatie over bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, zie rubriek 13.1 en 13.3 van het protocol.
Looptijd	Het MNP start zodra het is goedgekeurd door de nationale bevoegde autoriteit (FAGG/AFMPS) en zodra de MNP-batches zijn geproduceerd en beschikbaar zijn. Het MNP stopt wanneer de terugbetalingsprocedure voor mHSPC in combinatie met ADT is beëindigd (ongeacht de uitkomst) of wanneer het terugbetalingsdossier is ingetrokken. Op het moment dat het programma afloopt, dienen patiënten die in het programma zijn opgenomen over te stappen op het in de handel verkrijgbare geneesmiddel. Zolang het geneesmiddel echter niet commercieel verkrijgbaar is in België voor de indicatie van het programma, moet Bayer het geneesmiddel gratis blijven verstrekken aan die patiënten die al in het programma waren opgenomen, volgens de modaliteiten van het gesloten programma, tenzij de bevoegde autoriteit om wetenschappelijke redenen anders beslist. Merk op dat de modaliteiten van een programma op elk moment kunnen worden aangepast op verzoek van de bevoegde autoriteiten, b.v. in het geval wetenschappelijke gegevens een dergelijke wijziging noodzakelijk maken. Het programma zal op regelmatige basis worden geëvalueerd door Bayer, die het recht heeft om het programma op elk moment te beëindigen.
Distributievoorwaarden	Darolutamide zal alleen ter beschikking worden gesteld door Bayer SA-NV na ontvangst van de bevestiging van de geschiktheid van de patiënt conform de inclusie/exclusiescriteria en zodra de verantwoordelijke arts een positief advies geeft over de toelaatbaarheid van de patiënt na het individuele verzoek van de behandelende arts en het vervolledigen van de gevraagde documenten door deze behandelende arts. Op verzoek van de behandelende arts en met de toestemming van de patiënt, zal de verantwoordelijke arts van Bayer de geschiktheid van de patiënt evalueren, lopende klinische studies controleren waarvoor de patiënt in aanmerking zou kunnen komen, en binnen de 5 werkdagen reageren (met een goedkeuring of afwijzing). Het starten en de uitvoering van de behandeling met darolutamide bij een patiënt vallen louter en alleen onder de verantwoordelijkheid van de behandelende arts. In dit programma en tijdens

<table>
<tr><td></td><td>de follow-up procedure dient de behandelende arts een uroloog, medisch oncoloog of radiotherapeut te zijn.

Het geneesmiddel zal na goedkeuring van een eerste verzoek of een verzoek tot hernieuwing worden afgeleverd binnen de 10 kalenderdagen in de apotheek van het ziekenhuis waar de behandelende arts werkt.

De patiënten zullen het geneesmiddel alleen kunnen verkrijgen in het ziekenhuis waar de behandelende arts werkt.</td></tr>
<tr><td>Verantwoordelijke van het programma</td><td>Verantwoordelijke van het programma:
Raphaël Bierlaire
Bayer SA-NV,
Kouterveldstraat 7A 301; 1831 Diegem
+32 479 99 49 15
raphael.bierlaire@bayer.com

Verantwoordelijke arts:
Dr. Hans Vandenberghe
Bayer SA-NV,
Kouterveldstraat 7A 301; 1831 Diegem</td></tr>
<tr><td>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</td><td>Ongebruikte medicatie moet naar Bayer worden teruggestuurd of op een geschikte plaats worden vernietigd zodra het medisch noodprogramma voor de patiënt in kwestie is stopgezet.

De medicatie die is afgeleverd voor een individuele patiënt in de context van dit MNP kan alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.</td></tr>
<tr><td>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen</td><td>Hieronder kunt u een lijst met verwachte bijwerkingen terugvinden.

Bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse. Ze zijn gegroepeerd op basis van hun frequentie. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen gerangschikt op afnemende ernst.

Bijwerkingen gemeld bij nmCRPC- en mHSPC-patiënten behandeld met darolutamide in ARAMIS- en ARANOTE-onderzoeken[a]
<table>
<tr><th>Systeem/orgaanklasse (MedDRA)</th><th>Zeer vaak</th><th>Vaak</th></tr>
<tr><td>Hartaandoeningen</td><td></td><td>Ischemische hartziekte[b]
Hartfalen[c]</td></tr>
<tr><td>Huid- en onderhuidaandoeningen</td><td></td><td>Rash[d]</td></tr>
<tr><td>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</td><td></td><td>Pijn in de ledematen
Fracturen</td></tr>
<tr><td>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</td><td>Vermoeidheid/asthenie-aandoeningen[e]</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Onderzoeken[f]	Neutrofielentelling verlaagd Bloedbilirubine verhoogd ALAT verhoogd ASAT verhoogd	

[a] De mediane blootstellingsduur in de ARAMIS en ARANOTE studies bedroeg 18,2 maanden (spreiding: 0,0 tot 44,3 maanden) bij patiënten die werden behandeld met darolutamide en 11,6 maanden (spreiding: 0,0 tot 40,5 maanden) bij patiënten die werden behandeld met placebo.

[b] Inclusief kransslagaderarteriosclerose, kransslagaderaandoening, kransslagaderocclusie, kransslagaderstenose, acuut coronair syndroom, acuut myocardinfarct, angina pectoris, angina instabiel, myocardinfarct, myocardischemie.

[c] Inclusief hartfalen, hartfalen acuut, hartfalen chronisch, hartfalen congestief, cardiogene shock, hartfalen met behouden ejectiefractie.

[d] Inclusief rash, rash vlekkerig, rash maculo-papulair, rash papulair, pustuleuze rash, erytheem, dermatitis.

[e] Inclusief vermoeidheid en asthenie, lethargie en malaise.

[f] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 5.0. De incidentie is gebaseerd op waarden die als afwijkende laboratoriumwaarden werden gemeld.

<u>Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen</u>

Leverfunctietesten

Er zijn bij de behandeling met darolutamide gevallen gemeld van door het geneesmiddel geïnduceerde idiosyncratische leverschade van graad 3 en 4 met verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) en/of aspartaataminotransferase (ASAT) tot ≥ 5 en ≥ 20 x de bovengrens van het normale bereik (ULN, upper limit of normal), waaronder verhoogde transaminasen samen met een gelijktijdige toename van het totale bilirubine tot ≥ 2 x ULN. De tijd tot ontstaan varieerde van 1 maand tot 12 maanden na het instellen van darolutamide. In veel gevallen waren de ALAT- en ASAT-verhogingen omkeerbaar na het stoppen met darolutamide.

Vermoeidheid

Vermoeidheid/asthenie-aandoeningen werden gemeld bij 13,7% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 11,7% van de patiënten die met placebo werden behandeld. Voorvallen waarvan graad 3 de ergste graad was, werden gemeld bij 0,4% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 0,9% van de patiënten die met placebo werden behandeld. Vermoeidheid (exclusief asthenie, lethargie of malaise) deed zich voor bij de meeste patiënten (10,0% van de patiënten behandeld met darolutamide en 8,5% van de patiënten behandeld met placebo).

Fracturen

Fracturen deden zich voor bij 4,1% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 3,2% van de patiënten die met placebo werden behandeld.

Ischemische hartziekte en hartfalen

Ischemische hartziekte deed zich voor bij 3,4% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 2,2% van de patiënten die met placebo werden behandeld. Graad 5-voorvallen deden zich voor bij 0,4% van de

	patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 0,4% van de patiënten die met placebo werden behandeld. Hartfalen deed zich voor bij 1,6% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 0,9% van de patiënten die met placebo werden behandeld. *Neutrofielentelling verlaagd* Een verlaagde neutrofielentelling werd gemeld als laboratoriumafwijking bij 17,3% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 7,4% van de patiënten die met placebo werden behandeld. De mediane tijd tot de nadir bedroeg 225 dagen. De afwijkende uitslagen in laboratoriumtests manifesteerden zich hoofdzakelijk met een intensiteit van graad 1 of 2. Een verlaagde neutrofielentelling van graad 3 en 4 werd gemeld bij respectievelijk 2,6% en 0,3% van de patiënten. Slechts één patiënt staakte de behandeling met darolutamide definitief vanwege neutropenie. Neutropenie was ofwel voorbijgaand ofwel reversibel (83% van de patiënten) en ging niet gepaard met klinisch relevante tekenen of symptomen. *Bloedbilirubine verhoogd* Een verhoogd bilirubinegehalte werd gemeld als laboratoriumafwijking bij 16,1% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 6,1% van de patiënten die met placebo werden behandeld. De episodes waren hoofdzakelijk van een intensiteit van graad 1 of 2, gingen niet gepaard met klinisch relevante tekenen of symptomen en bleken reversibel nadat de behandeling met darolutamide werd gestaakt. Een verhoogd bilirubinegehalte van graad 3 en 4 werd gemeld bij 0,2% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 0% van de patiënten die met placebo werden behandeld. In de darolutamide-arm was de gemiddelde tijd tot aanvang van verhoogd bilirubine 187 dagen en de gemiddelde duur van de eerste episode was 172 dagen. Eén patiënt heeft de behandeling gestaakt vanwege een verhoogd bilirubinegehalte. *ALAT en ASAT verhoogd* Verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) werd gemeld als een laboratoriumafwijking bij 13,3% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 9,7% van de patiënten die met placebo werden behandeld. Verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT) werd gemeld als een laboratoriumafwijking bij 22,0% van de patiënten die met darolutamide werden behandeld en bij 13,4% van de patiënten die met placebo werden behandeld. De episodes hadden overwegend een intensiteit van graad 1 of 2, gingen niet gepaard met klinisch relevante tekenen of symptomen en waren omkeerbaar nadat de behandeling met darolutamide werd stopgezet. Graad 3 en 4 verhoogde ALAT werd gemeld bij 0,9% van de patiënten behandeld met darolutamide en bij 0,3% van de patiënten behandeld met placebo. Verhoogde ASAT graad 3 en 4 werd gemeld bij 1,2% van de patiënten behandeld met darolutamide en bij 0,3% van de patiënten behandeld met placebo. In de darolutamide-arm was de gemiddelde tijd tot de start van verhoogde ALAT 253 dagen en voor verhoogde ASAT 257 dagen. De gemiddelde duur van de eerste episode was 122 dagen voor ALAT-verhoging en 121 dagen voor ASAT-verhoging. Twee en drie patiënten werden stopgezet met de behandeling vanwege respectievelijk verhoging van ALAT en ASAT. De behandelende arts moet alle bijwerkingen (ernstig of niet-ernstig) binnen de 24 uur nadat hij hiervan op de hoogte werd gesteld, melden aan Bayer Drug Safety.

	De verantwoordelijke arts van het programma of zijn afgevaardigde kan contact opnemen met de behandelende arts wanneer er bijkomende informatie nodig is om de veiligheidsaspecten van de gerapporteerde cases te evalueren.