

Product Name	Besponsa®
Active substance	Inotuzumab Ozogamicin
Indication and conditions of use	<p>Indication: Treatment of adult patients with relapsed or refractory CD22-positive B-Cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). Adult patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) relapsed or refractory B cell precursor ALL should have failed treatment with at least one 2nd or 3rd generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) and standard multi-agent induction chemotherapy.</p> <p>Conditions of use: Inotuzumab ozogamicin is administered as a once weekly one hour intravenous infusion for three weeks of a four weeks cycle. Inotuzumab ozogamicin has a recommended dose of 1.8 mg/m² over the course of the three weeks (0.8 mg/m² on week one and 0.5 mg/m² on weeks two and three), and may be administered for a maximum of six cycles.</p> <p>Premedication consisting of a corticosteroid, antipyretic and antihistamine is recommended.</p> <p>Inotuzumab ozogamicin must be reconstituted and diluted before administration.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>To be eligible for the compassionate use program, patients must meet the following criteria:</p> <p>INCLUSION CRITERIA</p> <ul style="list-style-type: none"> • The patient is not eligible for a clinical trial running with inotuzumab ozogamicin and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. Ongoing clinical trials can be seen on the European Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/). • 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. • Patients should have been clearly informed by the treating physician and have signed the informed consent form, before the start of the treatment. • Confirmed diagnosis of relapsed or refractory CD22-positive B-cell precursor ALL (≥5% marrow blasts, assessed by morphology of Wright-Giemsa stained bone marrow). • Ph+ ALL patients must have failed treatment with at least one 2nd or 3rd generation tyrosine kinase inhibitor and standard multi-agent induction chemotherapy • Age 18 years or older • Adequate non-haematological organ function as defined by: <ul style="list-style-type: none"> ○ Total serum bilirubin ≤1.5 x ULN, unless the patient has documented gilbert Syndrome ○ AST and ALT ≤2.5 x ULN. ○ If organ function abnormalities are considered due to tumor, total bilirubin must be ≤2 x ULN and AST/ALT ≤2.5 x ULN ○ Serum creatinine ≤1.5 x ULN

- Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≤ 2 .
- Women of childbearing potential, defined as being biologically capable of becoming pregnant, should use 2 methods of highly effective contraception during treatment with inotuzumab ozogamicin and should have a negative serum pregnancy test within 1 week prior to first inotuzumab ozogamicin dosing. This includes women who are using contraceptives or whose sexual partners are either sterile or using contraceptives. Female patients who are not of childbearing potential are those meeting at least 1 of the following criteria:
 - have undergone hysterectomy or bilateral oophorectomy
 - have medically confirmed ovarian failure
 - are medically confirmed to be post-menopausal (cessation of regular menses for at least 12 months with no alternative pathological or physiological cause).
- Male subjects and their female partners of childbearing age and at risk for pregnancy must agree to use a highly effective method of contraception throughout their treatment and for a minimum of 12 months after the last dose of inotuzumab ozogamicin. Sexually active males and females using oral contraception should also use barrier contraception.

Patients presenting with any of the following will not be included in the program:

EXCLUSION CRITERIA

- Isolated extramedullary relapse (ie, testicular or central nervous system (CNS)).
- Burkitt's or mixed phenotype acute leukemia based on the WHO 2008 criteria.
- Active CNS leukemia, as defined by unequivocal morphologic evidence of lymphoblasts in the cerebrospinal fluid, use of CNS-directed local treatment for active disease within the prior 28 days, symptomatic CNS leukemia (ie, cranial nerve palsies or other significant neurologic dysfunction) within 28 days. Prophylactic intrathecal medication is not a reason for exclusion.
- Chemotherapy within 2 weeks before the first dose of inotuzumab ozogamicin with the following exceptions:
 - To reduce the circulating lymphoblast count or palliation: ie, steroids, hydroxyurea or vincristine;
 - For ALL maintenance: mercaptopurine, methotrexate, vincristine, thioguanine, and/or tyrosine kinase inhibitors.
- Prior allogeneic hematopoietic stem cell transplant or other anti-CD22 immunotherapy ≤ 4 months before inotuzumab ozogamicin dosing. Patients must have completed immunosuppression therapy for treatment of Graft-versus-host disease (GvHD) prior to treatment with inotuzumab ozogamicin.
- \geq Grade 2 acute GvHD, or extensive chronic GvHD.
- Peripheral absolute lymphoblast count $\geq 10,000$ / μ L (treatment with hydroxyurea and/or steroids/vincristine is permitted within 2 weeks of inotuzumab ozogamicin dosing to reduce the WBC count).
- Current or chronic hepatitis B or C infection as evidenced by hepatitis B

	<p>surface antigen and anti-hepatitis C antibody positivity, respectively, or known seropositivity for human immunodeficiency virus (HIV).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Major surgery (defined as requiring general anaesthesia) within 4 weeks of inotuzumab ozogamicin dosing. • Unstable or severe uncontrolled medical condition (eg, unstable cardiac function or unstable pulmonary condition) • History of chronic liver disease (eg, cirrhosis) or suspected alcohol abuse; • History of hepatic veno-occlusive disease (VOD) or sinusoidal obstruction syndrome (SOS); • Evidence of uncontrolled current serious active infection (including sepsis, bacteremia, fungemia) or a recent history (within 4 months) of deep tissue infections such as fascitis or osteomyelitis; • Patients who have had a severe allergic reaction or anaphylactic reaction to any humanized monoclonal antibodies; • Known hypersensitivity to the active substance or to any of the following excipients: sucrose, polysorbate 80, sodium chloride, tromethamine. • Female subjects who are pregnant or breastfeeding • Any altered mental status or any psychiatric condition that would interfere with the understanding of the informed consent • Participation in other studies involving investigational drugs (Phase 1-4) within 2 weeks from inotuzumab ozogamicin dosing <p>The requesting physician must introduce an individual request as well as a copy of the completed physician declaration form for every patient he wishes to include in the program. Taken into account the urgency of the disease and if the submitted request is complete, an answer will be given by the responsible physician within 2 working days.</p> <p>If a request is accepted, the appropriate number of vials of inotuzumab ozogamicin for 1 treatment cycle (based on the body surface of the patient) will be provided. The need for additional treatment cycles is patient-dependent and will be determined by the treating physician.</p>
--	---

Duration of the program	<p>This program will start as soon as the program will receive authorisation from FAGG/FAMHP. Inotuzumab ozogamicin will be provided free of charge by Pfizer on an individual patient basis following the criteria stated in this program until, in the clinical judgement of the physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment.</p> <p>Or until one of the following criteria for ending the CUP is met (whichever comes first):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inotuzumab ozogamicin is reimbursed in the indication of adult relapsed or refractory B-cell precursor ALL in Belgium. • EMA ultimately decides that the benefit/risk assessment is not supportive of registration of inotuzumab ozogamicin in this indication or reimbursement is denied • Pfizer decides to withdraw the registration file following new data affecting the benefit: risk profile of inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed or refractory B-cell precursor ALL. • Pfizer decides to stop the development of inotuzumab ozogamicin in this indication. <p>The program will be reviewed regularly by Pfizer, who has the right to stop the program at any time. Patients that were already enrolled in the program will be supported until the end of their treatment.</p>
Conditions of distribution	<p>As soon as the request is approved by the responsible Pfizer physician, the requester will be informed and the medication will be delivered at the hospital pharmacy. Treatment should be initiated under the direction of and supervised by the treating physician.</p>
Responsible of the program	<p>Responsible of the program (keeping a central registry including suspicions of unexpected serious adverse events, delivery of medication etc.) :</p> <p>PFIZER s.a./n.v. 17 Pleinlaan B-1050 Brussel Point of contact: Larissa De Rop Medical Advisor Tel : 02/554.67.09 Fax : 02/554.64.91 e-mail : larissa.derop@pfizer.com</p> <p>Physician responsible of the program: Dr Danny D’Hulster Medical Director PFIZER s.a./n.v. 17 Pleinlaan B-1050 Brussel Tel : 02/554.64.04 Fax : 02/554.64.91 e-mail : danny.dhulster@pfizer.com</p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused or expired medicinal product should be destroyed by the hospital following the toxic waste disposal procedures prescribed for anti-cancer drugs. The medication delivered for an individual patient in the context of this CUP can only be used for that particular patient.</p>

<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>Adverse events experienced by the patients included in the program will be reported by the requesting physician to: Pfizer NV/SA 17 Pleinlaan B- 1050 Brussel E-mail : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 02 554 66 93 The physician may be asked to provide follow-up information on the reported event.</p> <p><u>Summary of safety profile:</u></p> <p>The most common adverse reactions in patients receiving inotuzumab ozogamicin were thrombocytopenia (51%), neutropenia (49%), infection (48%), anaemia (36%), leukopenia (35%), fatigue (35%), haemorrhage (33%), pyrexia (32%), nausea (31%), headache (28%), febrile neutropenia (26%), transaminases increased (26%), abdominal pain (23%), gamma-glutamyltransferase increased (21%), and hyperbilirubinaemia (21%).</p> <p>In patients who received inotuzumab ozogamicin, the most common serious adverse reactions were infection (23%), febrile neutropenia (11%), haemorrhage (5%), abdominal pain (3%), pyrexia (3%), VOD/SOS (2%), and fatigue (2%).</p> <p>The physician should be informed immediately when a patient experiences adverse events during the treatment. The treating physician will decide about (further) treatment with inotuzumab ozogamicin and the appropriate measures to take.</p>
---	---

Nom du médicament	Besponsa®
Nom de la substance active	Inotuzumab Ozogamicin
Indication et conditions d'utilisation	<p><u>Indication</u>: traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à précurseurs B , positive pour CD22, récidivante ou réfractaire. Les patients adultes atteints de LLA à précurseurs B récidivante ou réfractaire et positive pour le chromosome Philadelphia (Ph+) doivent avoir échoué un traitement avec au moins 1 inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) de deuxième ou troisième génération ainsi que la chimiothérapie standard à agents multiples.</p> <p><u>Conditions d'utilisation</u>: Inotuzumab ozogamicin est administré une fois par semaine à l'aide d'une perfusion intraveineuse d'une heure, pendant trois semaines dans un cycle de 4 semaines. La dose recommandée d'inotuzumab ozogamicin est de 1.8 mg/m² dans le courant des 3 semaines de traitement (0.8 mg/m² la première semaine et 0.5 mg/m² la deuxième et troisième semaine). Un maximum de 6 cycles peut être administré.</p> <p>Une prémédication par un corticostéroïde, un antipyrétique et un antihistaminique est recommandée.</p> <p>Inotuzumab ozogamicin doit être reconstitué et dilué avant administration.</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p>Afin d'être éligible pour le programme d'usage compassionnel, les patients doivent répondre aux critères suivants:</p> <p>CRITERES D'INCLUSION</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le patient n'est pas éligible pour une étude clinique en cours avec inotuzumab ozogamicin et/ou pour une étude clinique en cours avec un traitement à l'étude pour la LLA à précurseurs B récidivante ou réfractaire ou n'a pas accès à une telle étude. Les études cliniques en cours peuvent être consultées sur European Clinical Trials Register (Eudract; https://www.clinicaltrialsregister.eu/). • Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les alternatives de traitement approuvées et disponible sur le marché, en ligne avec les recommandations cliniques, à cause de problèmes d'efficacité ou de sûreté. • Le patient doit avoir été informé de manière claire et complète par le médecin traitant et doit avoir signé le formulaire de consentement éclairée avant le début du traitement. • Diagnostique confirmé de LLA des précurseurs B, CD22-positif, récidivante ou réfractaire (≥5% de blastes dans la moelle osseuse, sur base de la morphologie (Wright-Giemsa stained bone marrow)). • Les patients avec une LLA Philadelphia positive doivent avoir échoué un traitement avec au moins 1 inhibiteur de la tyrosine kinase de deuxième ou de troisième génération et une chimiothérapie standard à agents multiples • Agé d'au moins 18 ans • Fonction organique non-hématologique adéquate comme définie

par:

- Bilirubine sérique totale $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, sauf si le patient présente le syndrome de Gilbert
- AST and ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$.
- Si la fonction organique anormale est considéré être due à la tumeur, la bilirubine totale doit être $\leq 2 \times \text{ULN}$ et les enzymes hépatiques (AST/ALT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$
- Créatinine sérique $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
- Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≤ 2 .
- Pour les femmes en âge de procréer (càd étant biologiquement capable d'être enceinte), l'utilisation de 2 méthodes de contraception efficaces est obligatoire durant le traitement avec inotuzumab ozogamicin et un test de grossesse négatif doit être obtenu endéans les 7 jours précédant la première administration d'inotuzumab ozogamicin. Ceci inclus les femmes qui utilisent un moyen de contraception ou dont les partenaires sexuels utilisent un moyen de contraception ou sont stériles. Les femmes non en âge de procréer répondent à au moins 1 des critères suivants :
 - Avoir subi une hystérectomie ou une ablation des ovaires bilatérale
 - Avoir une insuffisance ovarienne confirmée
 - Etre post-ménopausée (cessation des menstruations régulières depuis au moins 12 mois sans autre cause pathologique ou physiologique)
- Les sujets masculins et leur partenaires féminines capables d'avoir des enfants ou sujets féminins capables d'avoir des enfants, doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 12 mois après l'administration de la dernière dose d'inotuzumab ozogamicin.

Les patients présentant un ou plusieurs des critères suivants ne peuvent pas être inclus dans le programme:

EXCLUSION CRITERIA

- Rechute extra-médullaire isolée (par exemple testiculaire ou du système nerveux central (CNS)).
- Leucémie aiguë de type Burkitt ou de phénotype mixte selon les critères de la WHO 2008.
- Leucémie active CNS, définie comme la preuve morphologique sans équivoque de lymphoblastes dans le liquide cébrospinal, l'utilisations d'un traitement local dirigé contre les système nerveux central ou une maladie active pendant les derniers 28 jours, une leucémie CNS symptomatique (par exemple paralysie du nerf crânien ou autres dysfonctions neurologiques significatives) pendant les derniers 28 jours. Un traitement intrathécal prophylactique n'est pas un critère d'exclusion.
- Chimiothérapie endéans les 2 semaines précédant la première dose

d'inotuzumab ozogamicin excepté:

- Pour réduire le nombres de lymphoblastes qui circulent ou palliation: par exemple, stéroïdes, hydroxy-urée ou vincristine;
- Un traitement de maintenance pour l'ALL: mercaptopurine, méthotrexate, vincristine, thioguanine, et/ou inhibiteurs de la tyrosine kinase.
- Greffe allogénique ou autre immuno-thérapie anti-CD22 \leq 4 mois avant l'administration d'inotuzumab ozogamicin. Les patients doivent avoir terminé leur traitement immunosuppresseur pour la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) avant le traitement par inotuzumab ozogamicin.
- GvHD aiguë \geq Grade 2 ou GvHD chronique extensive.
- Nombre absolue de lymphoblastes périphériques \geq 10,000 / μ L (un traitement par hydroxy-urée et/ou stéroïdes/vincristine est permis endéans les 2 semaines précédant l'administration d'inotuzumab ozogamicin afin de réduire le nombre de globules blancs).
- Hépatite B ou C chronique ou active comme démontré par une positivité pour les antigènes de surface de l'hépatite B ou une positivité pour les anticorps à l'hépatite C, respectivement, ou séropositivité connue pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Chirurgie majeure (définie comme nécessitant une anesthésie générale) endéans les 4 semaines précédant l'administration d'inotuzumab ozogamicin.
- Maladie séreuse instable ou non-contrôlée (par exemple, fonction cardiaque instable ou condition pulmonaire instable).
- Antécédent de maladie du foie chronique (par exemple, cirrhose) ou suspicion d'abus d'alcool.
- Antécédent de maladie hépatique veino-occlusive (VOD) ou de syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS).
- Infection grave, active ou incontrôlée (dont septicémie, bactériémie, infection fongique) ou historique récent (endéans les 4 mois) d'infection des tissus profonds (fasciite ou ostéomyélite).
- Patient ayant précédemment présenté un réaction allergique sévère ou une réaction anaphylactique à des anticorps monoclonaux humanisés
- Hypersensibilité connue à la substance active ou à un des excipients suivants : sucrose, polysorbate 80, chlorure de sodium, tromethamine.
- Femmes enceintes ou qui allaitent.
- Statut mental altéré ou condition psychiatrique interférant avec la compréhension du consentement éclairé.
- Participation à un essai clinique avec un médicament à l'étude (Phase 1-4) endéans les 2 semaines avant l'administration d'inotuzumab ozogamicin.

Le médecin demandeur doit soumettre à Pfizer une demande individuelle par patient qu'il désire inclure dans le programme ainsi qu'une copie du formulaire de consentement signé par le patient. Si la demande soumise par le médecin

	<p>demandeur est complète, une réponse sera envoyé par le médecin responsable endéans les 2 jours ouvrables.</p> <p>Quand une demande est approuvée, le nombre approprié de flacons d'inotuzumab ozogamicin pour 1 cycle de traitement (sur base de la surface corporelle du patient) sera mis à disposition. Le besoin de cycles de traitement supplémentaires dépend du patient et sera déterminé par le médecin traitant.</p>
Durée	<p>Ce programme débutera dès que l'autorisation de la FAMHP aura été reçu. Inotuzumab ozogamicin sera mis gratuitement à disposition du patient par Pfizer, sur base individuelle selon les critères repris dans ce programme, jusqu'à ce que le patient, sur base du jugement clinique de son médecin, ne tire plus de bénéfices de son traitement.</p> <p>Ou jusqu'à obtention d'une des situations suivantes, entraînant la fermeture du programme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inotuzumab ozogamicin est remboursé en Belgique pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à précurseurs B, récidivante ou réfractaire. • L'EMA décide que l'évaluation du profil bénéfice/risque ne soutient pas l'enregistrement d'inotuzumab ozogamicin dans cette indication ou le remboursement est refusé. • Pfizer décide de retirer le dossier d'enregistrement suite à de nouvelles données qui affectent le profile bénéfice/risque d'inotuzumab ozogamicin dans le traitement de la LLA à précurseurs B réfractaire ou récidivante. • Pfizer décide d'arrêter le développement d'inotuzumab ozogamicin dans cette indication. <p>Ce programme sera revue régulièrement par Pfizer, qui a le droit d'arrêter le programme à tout moment. Les patients qui auront déjà commencé un traitement par inotuzumab ozogamicin pourront continuer à recevoir inotuzumab ozogamicin gratuitement jusqu'à la fin de leur traitement.</p>
Conditions de distribution	<p>Une fois la demande approuvée par le médecin responsable de Pfizer, le médecin demandeur sera informé de cette décision et le produit sera livré à la pharmacie de l'hôpital. Le médecin pourra alors administrer le produit au patient</p>
Responsable	<p>Responsable du Programme (tenue du registre central, conservation des suspicions d'effets indésirables graves, livraison des médicaments, etc.....): PFIZER s.a./n.v. 17 Bd de la Plaine B-1050 Bruxelles Personne de contact : Larissa De Rop Medical Advisor Tel : 02/554.67.09 Fax : 02/554.64.90 e-mail : larissa.derop@pfizer.com</p> <p>Médecin Responsable du Programme</p>

	<p>Dr Danny D’Hulster Medical Director PFIZER s.a./n.v. 17 Pleinlaan B-1050 Brussel Tel : 02/554.64.04 Fax : 02/554.64.91 e-mail : danny.dhulster@pfizer.com</p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament non utilisé ou périmé sera détruit selon les règles en vigueur dans l’hôpital pour la destruction des produits anti-cancéreux. Le produit délivré pour un patient individuel dans le cadre de ce programme d’aide compassionnelle peut uniquement être utilisé pour ce patient en question.</p>
<p>Données pour l’enregistrement des suspicions d’effets indésirables graves</p>	<p>Les effets secondaires observés chez les patients inclus dans le programme devront être rapportés par le médecin demandeur à: Pfizer NV/SA 17 Boulevard de la Plaine B- 1050 Bruxelles E-mail : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 02 554 66 93</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité :</u></p> <p>Les effets indésirables les plus fréquents étaient thrombocytopénie (51%), neutropénie (49%), infection (48%), anémie (36%) , leucopénie (35%), fatigue (35%), hémorragies (33%), pyrexie (32%), nausées (31%), maux de têtes (28%), neutropénie fébrile (26%), augmentation des transaminases (26%), douleur abdominale (23%), augmentation de la γ-glutamyltransférase (21%), et hyperbilirubinémie (21%) .</p> <p>Chez les patients traité par inotuzumab ozogamicin, les effets indésirables sérieux les plus fréquents étaient infection (23%), neutropénie fébrile (11%), hémorragies (5%), douleur abdominale (3%), pyrexie (3%), VOD/SOS (2%), , et fatigue (2%).</p> <p>Le médecin doit être informé immédiatement si le patient ressent des effets indésirables pendant le traitement. Le médecin traitant décidera alors (de la suite) du traitement par inotuzumab ozogamicin et des mesures à prendre.</p>

Naam geneesmiddel	Besponsa®
Naam actieve substantie	Inotuzumab Ozogamicin
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p><u>Indicatie:</u> Behandeling van volwassen patiënten met recidiverende of refractaire CD22-positieve B-cell precursor acute lymfoblastische leukemie (ALL). Bij volwassen patiënten met Philadelphia chromosoom positieve (Ph+) recidiverende of refractaire B cell precursor ALL moet de behandeling met minstens 1 2^{de} of 3^{de} generatie tyrosine kinase inhibitor (TKI) en standaard multi-agent inductie therapie gefaald hebben.</p> <p><u>Gebruiksvoorwaarden:</u> Inotuzumab ozogamicin wordt 1x per week toegediend in een cyclus van 3 à 4 weken. De intraveneuze toediening duurt 1 uur. De aanbevolen dosis inotuzumab ozogamicin over de 3 weken durende cyclus is 1.8mg/m² (0.8 mg/m² in de eerste week en 0.5 mg/m² in de tweede en derde week). Er kan een maximum van 6 cycli toegediend worden.</p> <p>Premedicatie met corticosteroiden, antipyretica en antihistaminica is aanbevolen.</p> <p>Inotuzumab ozogamicin moet opgelost en verdund worden voor gebruik.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Om in aanmerking te komen voor het compassionate use programma, moeten patiënten voldoen aan de volgende criteria:</p> <p>INCLUSIE CRITERIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met inotuzumab ozogamicin en/of voor een lopende klinische studie met andere studiemedicatie in hervallen of refractaire B-cell ALL of heeft geen toegang tot dergelijke klinische studies. De lopende klinische studies kunnen gevonden worden op European Clinical Trials Register (Eudract; https://www.clinicaltrialsregister.eu/). • De patiënt kan niet afdoende behandeld worden met goedgekeurde en commercieel beschikbare alternatieve behandelingen, in lijn met klinische richtlijnen, vanwege efficaciteits- of veiligheidsproblemen. • De patiënt dient duidelijk en volledig ingelicht te worden door de behandelende arts, en moet het informed consent document getekend hebben voor aanvang van de behandeling. • Bevestigde diagnose van hervallen of refractaire CD22-positieve B-cell precursor ALL (beenmerg met ≥ 5% blasten op basis van morfologie (Wright-Giemsa stained bone marrow)). • Ph+ ALL patiënten moeten hervallen zijn na behandeling met minstens één 2^{de} of 3^{de} generatie tyrosine kinase inhibitor en standaard multi-agent inductie chemotherapie

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Adequate orgaanfunctie gedefinieerd als volgt:
 - Totaal serum bilirubine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, tenzij patiënt met Gilbert's Syndrome
 - AST and ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$.
 - Indien abnormaliteiten in de orgaanfunctie beschouwd worden als te wijten aan de tumor, moet totaal bilirubine $\leq 2 \times \text{ULN}$ en AST/ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$
 - Serum creatinine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
- Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≤ 2 .
- Indien de patiënt een vrouw is die kinderen kan krijgen (lichamelijk in staat om kinderen te krijgen) is een dubbele hoogst werkzame anticonceptie vereist gedurende de behandeling met inotuzumab ozogamicin en een negatieve zwangerschapstest moet verkregen worden in de week die vooraf gaat aan de eerste inotuzumab ozogamicin toediening. Dit is ook van toepassing op vrouwen die contraceptiva gebruiken of wiens sexuele partners steriel zijn of contraceptiva gebruiken. Vrouwelijke patiënten worden geacht geen kinderen te kunnen krijgen indien ze voldoen aan minstens 1 van onderstaande criteria:
 - Hysterectomie of bilaterale oöforectomie hebben ondergaan
 - Medisch bevestigd ovarieel falen
 - Medisch bevestigde post-menopauzale status (uitblijven van regelmatige menstruatie sinds minstens 12 maanden zonder andere pathologische of fysiologische oorzaak)
- Mannen en hun vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten instemmen met consequent en correct gebruik van voorbehoedsmiddelen tijdens de duur van de behandeling en gedurende minimum of 12 maanden na de laatste toediening van inotuzumab ozogamicin.

Patiënten die beantwoorden aan minstens 1 van volgende criteria komen niet in aanmerking voor het programma:

EXCLUSIE CRITERIA

- Geïsoleerd extra-medullair herval (bv testiculair or centraal zenuwstelsel (CNS)).
- Acute leukemie type Burkitt of met gemengd fenotype volgens de WHO 2008 criteria.
- Actieve CNS leukemie, gedefinieerd door ontegensprekelijk morfologisch bewijs van lymfoblasten in het cerebrospinaal vocht, gebruik van CNS-gerichte lokale behandeling voor actieve ziekte in de laatste 28 dagen, symptomatische CNS leukemie (bv verlamming van de craniale zenuwen of andere significante neurologische dysfunctie) in de laatste 28 dagen. Profylactische intrathecale medicatie vormt geen reden voor exclusie.
- Chemotherapie in de laatste 2 weken voor toediening van de 1ste

dosis inotuzumab ozogamicin, met volgende uitzonderingen:

- Om het aantal circulerende lymfoblsten te doen dalen of palliatief: bv steroiden, hydroxyurea of vincristine;
- Voor ALL maintenance: mercaptopurine, methotrexaat, vincristine, thioguanine, en/of tyrosine kinase inhibitoren.
- Eerdere allogene hematopoietische stamcel transplantie of andere anti-CD22 immunotherapie ≤ 4 maanden voor toediening van inotuzumab ozogamicin. Patiënten moeten hun immunosuppresserende behandeling voor de behandeling van Graft-versus-host disease (GvHD) hebben afgewerkt voor behandeling met inotuzumab ozogamicin.
- Acute GvHD ≥ Graad 2, of uitgebreide chronische GvHD.
- Perifeer absoluut lymfoblsten aantal ≥10,000/μL (behandeling met hydroxyurea en/of steroiden/vincristine is toegestaan binnen de 2 weken voor toediening van inotuzumab ozogamicin om het aantal witte bloedcellen te reduceren).
- Actuele of chronische hepatitis B of C infectie aangetoond door positiviteit voor hepatitis B oppervlakte antigenen en positiviteit voor anti-hepatitis C antilichamen, respectievelijk, of gekende seropositiviteit voor humaan immunodeficiëntie virus (HIV).
- Majeure chirurgie (gedefinieerd als volledige narcose vereisend) binnen de 4 weken voor toediening van inotuzumab ozogamicin.
- Instabiele of ernstige ongecontroleerde medische aandoening (bv instabiele hartfunctie or instabiele pulmonaire aandoening)
- Voorgeschiedenis van chronische leverziekte (bv levercirrose) of vermoedelijk alcohol misbruik.
- Voorgeschiedenis van hepatische veno-occlusieve ziekte (VOD) of sinusoïdaal obstructief syndroom (SOS).
- Bewijs van ongecontroleerde huidige ernstige actieve infectie (inclusief sepsis, bacteremie, fungale infectie) of recente (in de laatste 4 maanden) of diepe weefsel infectie zoals fasciitis of osteomyelitis.
- Patiënten die een ernstige allergische reactie of anafylactische reactie vertoonden op een gehumaniseerd monoclonaal antilichaam.
- Gekende overgevoeligheid aan het actieve bestanddeel of aan één van de volgende excipiënten: sucrose, polysorbaat 80, sodium chloride, tromethamine.
- Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.
- Gewijzigde mentale status of psychiatrische aandoening die kan interfereren met het begrijpen van de informed consent.
- Deelname in andere studies met onderzoeksmedicatie (Fase 1-4) binnen de 2 weken voor toediening van inotuzumab ozogamicin.

De vragende arts moet een individuele aanvraag indienen bij Pfizer voor de patiënt die hij wenst te includeren in het programma, alsook de vervulde "physician declaration form". Rekening houdende met de urgentie van de ziekte zal, indien de aanvraag volledig is, binnen de 2 werkdagen een antwoord gegeven worden door de verantwoordelijke arts.

	<p>Indien een aanvraag wordt goedgekeurd, zal aantal flacons inotuzumab ozogamicin nodig voor 1 behandelingscyclus (gebaseerd op de lichaamsoppervlakte van de patiënt) afgeleverd worden. De nood voor bijkomende behandelingscycli is patiënt specifiek en zal bepaald worden door de behandelende arts.</p>
Looptijd	<p>Dit programma zal starten zodra goedkeuring wordt ontvangen van FAGG/FAMHP. Inotuzumab ozogamicin zal kosteloos door Pfizer ter beschikking gesteld worden voor elke individuele patiënt in functie van de criteria beschreven in dit programma, zolang de arts van oordeel is dat de patiënt baat heeft bij het voortzetten van de behandeling.</p> <p>Of tot het optreden van één van volgende situaties waardoor het programma beëindigd zou worden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inotuzumab ozogamicin wordt in België terugbetaald in de indicatie volwassen patiënten met recidiverende of refractaire B-cell precursor ALL • EMA komt tot de beslissing dat de baten/risico analyse de registratie van inotuzumab ozogamicin in deze indicatie niet ondersteunt of de terugbetaling wordt geweigerd. • Pfizer beslist on het registratie dossier terug te trekken in functie van nieuwe gegevens die het baten/risico profiel van inotuzumab ozogamicin voor de behandeling van recidiverende of refractaire B-cell precursor ALL veranderen. • Pfizer beslist de ontwikkeling van inotuzumab ozogamicin in deze indicatie op te schorten. <p>Dit programma zal op regelmatige basis door Pfizer herbekeken worden. Pfizer behoudt het recht om op elk moment het programma te sluiten. Patiënten die reeds in het compassionate use programma warden opgenomen zullen verder inotuzumab ozogamicin ter beschikking gesteld krijgen tot het beëindigen van hun behandeling.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Zodra een aanvraag is goedgekeurd door de verantwoordelijke Pfizer arts, zal de aanvrager daarover geïnformeerd worden en zal de medicatie geleverd worden in de ziekenhuisapotheek . De behandeling moet opgestart worden onder leiding van en met supervisie door de behandelende arts.</p>
Verantwoordelijke	<p>Verantwoordelijke voor het programma: (bijhouden van het centraal register en van de vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen, levering van medicatie, enz)</p> <p>PFIZER s.a./n.v. 17 Pleinlaan B-1050 Brussel Contactpersoon: Larissa De Rop Medical Advisor Tel : 02/554.67.09 Fax : 02/554.64.91 e-mail : larissa.derop@pfizer.com</p> <p>Arts verantwoordelijk voor het programma:</p>

	<p>Dr Danny D’Hulster Medical Director PFIZER s.a./n.v. 17 Pleinlaan B-1050 Brussel Tel : 02/554.64.04 Fax : 02/554.64.91 e-mail : danny.dhulster@pfizer.com</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Ongebruikte of vervallen medicatie zal door het ziekenhuis vernietigd worden volgens de geldende regels voor anti-kanker medicatie.</p> <p>De medicatie geleverd voor een bepaalde patiënt in het kader van dit programma kan enkel gebruikt worden voor de patiënt voor wie het werd aangevraagd.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p><u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel</u></p> <p>Bij de patiënten die inotuzumab ozogamicin kregen waren de meest voorkomende nevenwerkingen trombocytopenie (51%), neutropenie (49%), infectie (48%), anemie (36%), leukopenie (35%) , vermoeidheid (35%), bloedingen (33%), koorts (32%), misselijkheid (31%), hoofdpijn (28%), , febrile neutropenie (26%), een verhoging van de transaminasen (26%), buikpijn (23%), verhoogde gamma-glutamyltransferase (21%), en hyperbilirubinemie (21%).</p> <p>De meest voorkomende ernstige nevenwerkingen bij patiënten die inotuzumab ozogamicin kregen waren infectie (23%), febrile neutropenie (11%), bloedingen (5%), abdominale pijn (3%), koorts (3%), veno-occlusieve ziekte/sinusoïdaal obstructie syndroom (2%), , en vermoeidheid (2%).</p> <p>U dient uw arts onmiddellijk te verwittigen indien u bijwerkingen ondervindt tijdens de behandeling. De behandelende art beslist over de (verdere) behandeling met inotuzumab ozogamicin en de te nemen maatregelen.</p>

