

Nom du médicament	Xalkori®
Nom de la substance active	Crizotinib
Indication et conditions d'utilisation	<p>Traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1(Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé</p> <p>La posologie recommandée de XALKORI est de 250 mg deux fois par jour (500 mg par jour) en continu. Les patients doivent prendre les gélules environ à la même heure chaque jour.</p> <p>En cas d'oubli d'une dose, le patient doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, sauf si la dose suivante doit être prise dans moins de 6 heures, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Le patient ne doit pas prendre une dose double pour compenser une dose oubliée.</p> <p>Les gélules doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, et ne doivent pas être écrasées, dissoutes ou ouvertes. Elles peuvent être prises pendant ou en dehors des repas. Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse doivent être évités car ils peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib ; le millepertuis doit être évité car il peut diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib.</p> <p>Des modifications posologiques ou des interruptions du traitement par crizotinib peuvent être effectuées par le médecin traitant en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p>Pour être admissible au programme médical urgence, les patients doivent répondre aux critères suivants:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le patient n'est pas admissible à un essai clinique sur le crizotinib et/ou à un essai clinique réalisé dans l'indication envisagée dans le cadre de ce programme 2. Le patient ne peut pas être traité correctement au moyen des traitements alternatifs approuvés et actuellement disponibles sur le marché, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité. 3. ROS 1 – positif NCSLC doit être confirmé par : <ul style="list-style-type: none"> ○ un test FISH validé <i>OU</i> ○ un test IHC validé suivi par un test FISH positif <i>OU</i> ○ un test NGS validé <p>La recherche doit être réalisée par un laboratoire ayant fait la preuve de ses compétences dans l'utilisation de ces technologies spécifiques.</p> 4. Le patient n'a pas des problèmes de foie sévères. Crizotinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (notamment les patients présentant une bilirubine totale > 3 × LSN, quels que soient leurs taux d'ALAT/ASAT)) 5. Pas de hypersensibilité au crizotinib ou à l'un de ces excipients 6. Le patient a été informé clairement et complètement par le médecin demandeur et a donné son consentement écrit avant de commencer le

	<p>traitment.</p> <p>7. Agé de plus de 18 ans.</p> <p>Le médecin traitant doit introduire une demande individuelle auprès de Pfizer pour chaque patient qu'il souhaite inclure dans le programme. La demande sera revue et approuvée ou refusée dans les 3 jours ouvrables après réception d'une demande complète. La médication sera fournie à la pharmacie de l'hôpital dans les 4 jours ouvrables après l'approbation de la demande.</p>
Durée	<p>Le programme débutera dès son approbation par l'AFMPS</p> <p>L'inclusion de nouveaux patients dans le programme pourra prendre fin dès que le remboursement du médicament aura été obtenu, voire plus tôt en fonction de la décision de la société</p> <p>Toutefois, les patients inclus dans le programme continueront à recevoir le crizotinib en usage médical d'urgence aussi longtemps qu'ils en tirent un bénéfice clinique et que la société est capable de fournir le médicament, ou jusqu'à ce qu'ils aient accès au médicament remboursé, selon ce qui se produit en premier,.</p>
Conditions de distribution	<p>La médication sera fournie à la pharmacie de l'hôpital dans les 4 jours ouvrables après l'approbation de la demande</p>
Responsable	<p><u>Responsable du programme</u> Dr. Ludwig Van den Hove, <i>MSc, PhD</i> Pleinlaan 17, 1050 Brussels Phone +32 (0)2 554 62 35 Email ludwig.vandenhove@pfizer.com</p> <p><u>Médecin responsable du programme</u> Dr. Danny D'Hulster, <i>MD</i> Pleinlaan 17, 1050 Brussels Phone +32 (0)2 554 67 27 Email danny.dhulster@pfizer.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament non utilisé ou périmé doit être rapporté à l'hôpital où le médicament sera détruit selon les règles en vigueur</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Les effets secondaires observés chez les patients inclus dans le programme devront être rapportés par le médecin demandeur à Pfizer NV/SA 17 Pleinlaan B- 1050 Brussel E-mail : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 0800 78614</p> <p>Résumé du profil de tolérance:</p> <p>La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés chez 1 722 patients atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé ayant reçu du crizotinib lors de 2 études de phase 3 randomisées et de 2 études cliniques à bras</p>

unique.

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 3 par classe de système d'organes et par catégories de fréquence définie selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ jusqu'à $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$ jusqu'à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)..

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent: Neutropénie, Anémie, Leucopénie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent: Diminution de l'appétit

Fréquent: Hypophosphatémie

Affections du système nerveux

Très fréquent: Neuropathie, Dysgueusie

Affections oculaires

Très fréquent: Trouble de la vision

Affections cardiaques

Très fréquent: Étourdissement, Bradycardie

Fréquent: Insuffisance cardiaque, Allongement de l'intervalle QT, Syncope

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: Pneumopathie interstitielle

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: Vomissements, Diarrhée, Nausées, Constipation, Douleur abdominale

Fréquent: Œsophagite, Dyspepsie

Peu fréquent : Perforation gastro-intestinale

Affections hépatobiliaires

Très fréquent: Augmentation des transaminases

Fréquent: Augmentation de la phosphatase alcaline sérique

Peu fréquent: Insuffisance hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent: Rash

Affection du rein et des voies urinaires

Fréquent: Kyste rénal, Augmentation de la créatininémie

Peu fréquent: Insuffisance rénale aiguë, Insuffisance rénale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent: Œdème, Fatigue

	<p><u>Investigations</u> Fréquent: Diminution de la testostéronémie</p>
--	---

Naam geneesmiddel	Xalkori®
Naam actieve substantie	Crizotinib
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Behandeling bij volwassenen met ROS1-positief, gevorderd/gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC.)</p> <p>De aanbevolen dosering is tweemaal daags één capsule van 250 mg (totale dosis 500 mg per dag) die oraal wordt ingenomen. Patiënten zouden hun medicatie elke dag op het zelfde tijdstip moeten innemen..</p> <p>Als er een dosis wordt gemist, dient deze meteen te worden ingenomen zodra de patiënt dit beseft, tenzij het minder dan 6 uur is tot de volgende dosis, in dat geval mag de patiënt de gemiste dosis niet innemen. Patiënten mogen niet twee doses tegelijk innemen om een gemiste dosis in te halen.</p> <p>De capsules dienen in hun geheel en bij voorkeur met water te worden doorgeslikt en mogen niet worden fijngemaakt, opgelost of geopend. Ze kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Grapefruit of grapefruitsap dient te worden vermeden aangezien dit de plasmaconcentratie van crizotinib kan verhogen; sint-janskruid dient te worden vermeden aangezien dit de plasmaconcentratie van crizotinib kan verlagen.</p> <p>Wijzigingen of onderbrekingen van de dosis crizotinib kunnen worden doorgevoerd door de behandelende arts op basis van de individuele veiligheid en tolerantie.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Om in aanmerking te komen voor het medische noodprogramma moeten de patiënten voldoen aan de volgende criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met crizotinib en/of een lopende klinische studie voor de bedoelde indicatie van dit programma. 2. De patiënt kan niet bevredigend worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, vanwege werkzaamheids- en/of veiligheidsproblemen. 3. ROS 1 – positieve NCSLC status vastgesteld met : <ul style="list-style-type: none"> ○ een gevalideerde FISH test <i>OF</i> ○ een gevalideerde IHC test gevolgd door een positieve FISH test <i>OF</i> ○ een gevalideerde NGS test <p>De beoordeling dient te worden uitgevoerd door laboratoria die aantoonbare vaardigheid hebben met de specifieke technologie die wordt toegepast.</p> 4. Patiënt heeft geen ernstige leverziekte. Crizotinib mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (waaronder patiënten met totaal bilirubine > 3×ULN ongeacht ALAT/ASAT) 5. Geen gekend hypersensitiviteit voor crizotinib of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel 6. Patiënt is duidelijk en volledig geïnformeerd door de arts die de aanvraag indient. en gaf zijn schriftelijk toestemming voor de start van de

	<p>behandeling.</p> <p>7. Leeftijd hoger dan 18 jaar.</p> <p>De aanvragende arts zal een individuele aanvraag richten tot Pfizer voor elke patiënt die hij wenst te includeren in dit programma. De aanvraag zal geëvalueerd worden door de verantwoordelijke arts van Pfizer en zal binnen de 3 werkdagen na ontvangst van een volledige aanvraag goedgekeurd of geweigerd worden. De medicatie zal geleverd worden aan de ziekenhuisapotheek binnen de 4 werkdagen na goedkeuring van de aanvraag</p>
Looptijd	<p>Het programma zal starten van zodra het goedgekeurd is door het FAGG</p> <p>De inschrijving van nieuwe patiënten voor het programma kan eindigen zodra terugbetaling van de medicatie is bereikt of eerder op basis van een beslissing door het bedrijf.</p> <p>De geïncludeerde patiënten blijven crizotinib echter in het kader van medische noodprogramma ontvangen zolang ze er klinisch voordeel van ondervinden en het bedrijf in staat is de medicatie te blijven leveren, of totdat ze toegang hebben tot de terugbetaalde medicatie, welke van de twee zich het eerst voordoet.</p>
Distributievoorwaarden	<p>De medicatie wordt afgeleverd aan de ziekenhuisapotheek binnen de 4 werkdagen na goedkeuring van de aanvraag.</p>
Verantwoordelijke	<p><u>Verantwoordelijke voor het programma</u> Dr. Ludwig Van den Hove, <i>MSc, PhD</i> Pleinlaan 17, 1050 Brussels Phone +32 (0)2 554 62 35 Email ludwig.vandenhove@pfizer.com</p> <p><u>Verantwoordelijke arts voor het programma</u> Dr. Danny D'Hulster, <i>MD</i> Pleinlaan 17, 1050 Brussels Phone +32 (0)2 554 67 27 Email danny.dhulster@pfizer.com</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Ongebruikte of vervallen medicatie moeten teruggebracht worden naar het ziekenhuis waar het zal vernietigd worden volgens de geldende regels.</p>
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>De bijwerkingen ondervonden door de patiënten opgenomen in het programma zullen door de behandelende arts gerapporteerd worden aan:</p> <p>Pfizer NV/SA 17 Pleinlaan B- 1050 Brussel E-mail : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 0800 78614</p> <p>Samenvatting van het veiligheidsprofiel:</p> <p>In de lijst hieronder worden de bijwerkingen weergegeven die zijn gemeld bij 1722 patiënten met ALK-positief of ROS1-positief, gevorderd NSCLC en die crizotinib kregen toegediend in 2 gerandomiseerde fase 3- onderzoeken) en 2</p>

	<p>eenarmige klinische onderzoeken.</p> <p>De bijwerkingen die worden weergegeven in de lijst zijn gerangschikt op systeem/orgaanklasse en frequentiecategorieën, gedefinieerd met behulp van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).</p> <p><u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u> Zeer vaak: Neutropenie, Anemie, Leukopenie</p> <p><u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u> Zeer vaak: Verminderde eetlust Vaak: Hypofosfatemie</p> <p><u>Zenuwstelselaandoeningen</u> Zeer vaak: Neuropathie, Dysgeusie</p> <p><u>Oogaandoeningen</u> Zeer vaak: Visusstoornis</p> <p><u>Hartaandoeningen</u> Zeer vaak: Duizeligheid, Bradycardie Vaak: Hartfalen, Verlenging van het QTinterval op ECG, Flauwte</p> <p><u>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen</u> Vaak: Interstitiële longziekte</p> <p><u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u> Zeer vaak: braken, Diarree, misselijkheid, obstipatie, buikpijn Vaak: Oesofagitis, Dyspepsie Soms: Gastro-intestinale perforatie</p> <p><u>Lever- en galaandoeningen</u> Zeer vaak: Verhoogde transaminasewaarden Vaak: Verhoogd alkalische fosfatase in bloed Soms: leverfalen</p> <p><u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u> Zeer vaak: huiduitslag</p> <p><u>Nier- en urinewegaandoeningen</u> Vaak: niercyste, Verhoogd creatininegehalte in bloed Soms: Acuut nierfalen, nierfalen</p> <p><u>Algemene aandoeningen en Toedieningsplaatsstoornissen</u> Zeer vaak: Oedeem, vermoeidheid</p> <p><u>Onderzoeken</u> Vaak: Verlaagd testosteron in bloed</p>
--	--

Product Name	Xalkori®
Active substance	Crizotinib
Indication and conditions of use	<p>Treatment of adults with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)</p> <p>The recommended dose schedule of crizotinib is 250 mg taken twice daily (500 mg daily) taken continuously. Patients should take their medication at approximately the same time each day.</p> <p>If a dose is missed, then it should be taken as soon as the patient remembers unless it is less than 6 hours until the next dose, in which case the patient should not take the missed dose. Patients should not take 2 doses at the same time to make up for a missed dose.</p> <p>The capsules should be swallowed whole preferably with water, and should not be crushed, dissolved, or opened. They may be taken with or without food. Grapefruit or grapefruit juice should be avoided since it may increase crizotinib plasma concentration; St. Johns wort should be avoided since it may decrease crizotinib plasma concentration.</p> <p>Dose modifications or dosing interruptions of crizotinib may be introduced by the treating physician based on individual safety and tolerability.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>To be eligible for the medical need program, patients must meet the following criteria :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The patient is not eligible for a clinical trial running with crizotinib and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. 2. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and safety issues. 3. ROS 1 – positive NCSLC identified by : <ul style="list-style-type: none"> ○ a validated FISH assay <i>OR</i> ○ a validated IHC assay followed by a positive FISH assay <i>OR</i> ○ a validated NGS assay <p>Assessment should be performed by laboratories with demonstrated proficiency in the specific technology being utilized.</p> 4. Patient has no severe liver disease. Crizotinib should not be used in patients with severe hepatic impairment (including patients with total bilirubin >3 × ULN regardless of ALT/AST) 5. No known hypersensitivity to crizotinib or any of its excipients 6. Patient has been clearly and completely informed by the requesting physician and provided written consent, before the start of the treatment. 7. Age greater than 18years <p>The requesting physician must introduce an individual request to Pfizer for every patient he wishes to include in the program. The request will be reviewed and approved or rejected by the responsible Pfizer physician within 3 working days after a complete request is received. The medication will be delivered to the</p>

	hospital pharmacy within 4 working days after approval of the request.
Duration of the program	<p>The program will start as soon as this program is approved by the FAMHP</p> <p>Enrolment of new patients to the program may terminate as soon as reimbursement of the medication has been obtained or earlier based on company decision.</p> <p>However, enrolled patients into the program will continue to receive crizotinib medical need medication as long as they derive clinical benefit from it and the company is able to provide the medication, or until they have access to the reimbursed medication, whatever comes first.</p>
Conditions of distribution	The medication will be delivered to the hospital pharmacy of the treating physician within 4 working days after approval of the request.
Responsible for the program	<p><u>Responsible for the program</u> Dr. Ludwig Van den Hove, <i>MSc, PhD</i> Pleinlaan 17, 1050 Brussels Phone +32 (0)2 554 62 35 Email ludwig.vandenhove@pfizer.com</p> <p><u>Responsible physician for the program</u> Dr. Danny D'Hulster, <i>MD</i> Pleinlaan 17, 1050 Brussels Phone +32 (0)2 554 67 27 Email danny.dhulster@pfizer.com</p>
Modalities for the disposal	Any unused or expired medication needs to be returned to the hospital where it will be treated according the appropriate waste disposal procedures.
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>Adverse events experienced by the patients included in the program will be reported by the treating physician to: Pfizer NV/SA 17 Pleinlaan B- 1050 Brussel E-mail : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 0800 78614</p> <p>Summary of safety profile:</p> <p>The following list presents adverse reactions reported in 1722 patients with either ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC who received crizotinib across 2 randomized Phase 3 studies and 2 single-arm clinical studies.</p> <p>The adverse reactions are presented by system organ class and frequency categories, defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).</p> <p><u>Blood and lymphatic system disorders</u> Very common: Neutropenia, Anaemia, Leukopenia</p>

	<p><u>Metabolism and nutrition disorders</u> Very common: Decrease appetite Common: Hypophosphataemia</p> <p><u>Nervous system disorders</u> Very common: Neuropathy, Dysgeusia</p> <p><u>Eye disorders</u> Very common : Vision disorder</p> <p><u>Cardiac disorders</u> Very common: Dizziness, Bradycardiag Common: Cardiac failure, Electrocardiogram QTprolonged, Syncope</p> <p><u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u> Common: Interstitial lung disease</p> <p><u>Gastrointestinal disorders</u> Very common: Vomiting, Diarrhea, Nausea, Constipation, Abdominal pain Common: Oesophagitis, Dyspepsia Uncommon: Gastrointestinal perforation</p> <p><u>Hepatobiliary disorders</u> Very common: Elevated transaminases Common: Blood alkaline phosphatase increased Uncommon: Hepatic failure</p> <p><u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u> Very common: Rash</p> <p><u>Renal and urinary disorders</u> Common: Renal cyst , Blood creatinine increased Uncommon: Acute renal failure, Renal failure</p> <p><u>General disorders and administration site conditions</u> Very common: Oedema, Fatigue</p> <p><u>Investigations</u> Common: Blood testosterone decreased</p>
--	---