

Product Name	lorlatinib (PF-06463922)
Active substance	Lorlatinib
Indication and conditions of use	<p>Evidence of histologically or cytologically confirmed diagnosis of metastatic NSCLC (Stage IV, AJCC v7.0) that carries an ALK rearrangement as determined by a validated IHC, ISH or NGS assay, or that carries a ROS1 rearrangement as determined by a validated IHC or FISH. The patient has a serious or life-threatening disease or condition. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, including the available ALK and ROS1 inhibitors, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues and taking into account the type of ALK/ROS1 alterations and CNS involvement.</p> <p>The recommended dose schedule of lorlatinib is 100 mg taken orally once daily, continuously. Treatment may be continued as long as the patient shows clinical benefit from therapy. Treatment will be performed on an outpatient basis.</p> <p>Lorlatinib should be taken with or without food. Patients should take their medication at approximately the same time each day and not take more than the prescribed dose at any time. Patients should also swallow the whole medication and not chew the tablet prior to swallowing. No tablet should be ingested if it is broken, cracked, or otherwise not intact.</p> <p>Dose modifications or dosing interruptions of lorlatinib 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 compassionate use program, patients must meet the following criteria:</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence of histologically or cytologically confirmed diagnosis of metastatic NSCLC (Stage IV, AJCC v7.0) that carries an ALK rearrangement as determined by a validated IHC, ISH or NGS assay, or that carries a ROS1 rearrangement as determined by a validated IHC or FISH. The patient has a serious or life-threatening disease or condition. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, including the available ALK and ROS1 inhibitors, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues and taking into account the type of ALK/ROS1 alterations and CNS involvement. • Adequate bone marrow function, generally meaning <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC \geq 1,500/mm³ (1.5 x 10⁹/L) ; ○ Platelets \geq 100,000/mm³ (100 x 10⁹/L); ○ Haemoglobin \geq 9 g/dL (90 g/L);

- Adequate renal function, generally meaning
 - Serum creatinine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ or estimated creatinine clearance $\geq 60 \text{ mL/min}$;
- Adequate liver function, generally meaning
 - Total serum bilirubin $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ($\leq 3.0 \times \text{ULN}$ if Gilbert's disease);
 - AST and/or ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$ ($\leq 5.0 \times \text{ULN}$ if liver metastases present);
- Amylase and/or lipase $\leq 1.5 \times \text{ULN}$;
- Age ≥ 18 years;
- ECOG Performance Status (PS): 0, 1, or 2;
- Acute effects of any prior therapy resolved to baseline severity or to CTCAE Grade ≤ 1 except for AEs that in the physicians' judgment do not constitute a safety risk for the patient;
- The patient should have been clearly and completely informed by the requesting physician and provided written consent, before the start of the treatment.

Exclusion criteria:

- The patient is eligible for a clinical study currently ongoing in Belgium within the same indication of the program;
- Concomitant use of strong or moderate CYP3A4 inhibitors, strong CYP3A4 inducers, drugs that are CYP3A4 substrates with narrow therapeutic indices. Concomitant use of CYP2C9 or P-gp substrates with narrow therapeutic indices, sensitive CYP2B6 substrates, or strong CYP2C8 or CYP2C19 inhibitors;
- Major surgery (within 4 weeks), minor surgery (within 2 weeks), chemotherapy (within 4 weeks), radiotherapy (within 2 weeks; but 48 hours for palliative RT), any investigational agents (within 4 weeks), or other anti-cancer therapy (within 2 weeks; but 5 half-lives if known for approved TKI) relative to the start of lorlatinib treatment;
- History of extensive, disseminated, bilateral or presence of Grade 3 or 4 interstitial fibrosis or interstitial lung disease including a history of pneumonitis, hypersensitivity pneumonitis, interstitial pneumonia, interstitial lung disease, obliterative bronchiolitis and pulmonary fibrosis. Patients with history of prior radiation pneumonitis are not excluded;
- Clinically significant cardiovascular disease (that is, active or <3 months prior to enrolment): cerebral vascular accident/stroke, myocardial infarction, unstable angina, congestive heart failure (New York Heart Association Classification Class $\geq \text{II}$), second-degree or third-degree AV block (unless paced) or any AV block with PR >220 msec. No ongoing cardiac dysrhythmias of NCI CTCAE Grade ≥ 2 , uncontrolled atrial fibrillation of any grade, bradycardia defined as <50 bpm (unless patient

	<p>is otherwise healthy such as long-distance runners, etc.), machine-read ECG with QTc >470 msec, or congenital long QT syndrome;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Known hypersensitivity to PF-06463922 or any of its excipients ; • Predisposing characteristics for acute pancreatitis (e.g. uncontrolled hyperglycaemia, current gallstone disease, alcoholism) in the last month; • Recent (i.e. within previous 6 months) or active suicidal ideation or behaviour; • Pregnant female patients, breastfeeding female patients; women of childbearing potential who are intending to become pregnant while receiving lorlatinib; • Female patients of childbearing potential who are unwilling or unable to use 2 highly effective contraceptive methods during the treatment with lorlatinib and for at least 97 days after completing the therapy. Male patients with female partners of reproductive potential who are unwilling or unable to use 2 highly effective contraceptive, including condom during the treatment and for at least 97 days after completing the therapy. Male patient with pregnant partners who are unwilling to use a condom during the treatment and for at least 97 days after completing the therapy; <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 5 working days after a complete request is received. The medication will be delivered to the hospital pharmacy within 10 working days after approval of the request</p>
<p>Duration of the program</p>	<p>The program will start as soon as this program is approved by the Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP).</p> <p>Lorlatinib will be provided free of charge by Pfizer on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the Compassionate Use Program until the product will be commercially available in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner. Treatment duration must be in line with the supporting clinical trials (e.g. for treatments which were tested on a limited timespan).</p> <p>Pfizer has the possibility to review the Compassionate Use Program whenever new information becomes available, due to changing regulatory environment, when there are problems with product availability, when the risk/benefit ratio has changed, and upon strategic corporate decision. On these grounds the company can decide at any moment to terminate enrolment of new patients to the program.</p>

Conditions of distribution	The medication will be sent to the hospital pharmacy of the treating physician within 10 working days after approval of the request.
Responsible of the program	<p>Responsible of the program</p> <p>Dr. Ingrid Ariës, <i>MSc, PhD</i> Pleinlaan 17, 1050 Brussels Phone +32 (0)2 554 60 10 Email ingrid.aries@pfizer.com</p> <p>Responsible physician of the program</p> <p>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:</p> <p>Pfizer NV/SA Pleinlaan 17 B- 1050 Brussels Email : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 02 554 66 93</p> <p><u>Summary of safety profile:</u></p> <p>Reported in at least 30% of patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • increase in cholesterol and triglycerides (fats in your blood) • build-up fluid in the body or extremities causing swelling (oedema) • effects on the peripheral nerves, which are those outside of the brain and spinal cord including tingling, numbness or pain in hands and feet <p>Reported in 10% to less than 30% of patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • shortness of breath • mental status changes, including effects on memory (for example confusion, memory loss and disturbance of attention) and changes in mood (for example irritability and mood swings) • fatigue (feeling tired and exhausted) • increase in body weight

- joint pain
- back pain
- muscle pain
- diarrhoea
- cough
- dizziness
- headache
- nausea
- constipation
- changes in vision (including double vision, perceived flashes or floaters of light, light intolerance, vision blurred, vision sharpness reduced, visual impairment)
- decrease in haemoglobin in the blood that can cause weakness
- abnormal liver test (possible liver damage)
- abnormal pancreas test

Reported in 5 % to less than 10% of patients:

- fever
- vomiting
- changes in speech (for example slow speech or slurred speech)
- rash
- upper respiratory infection such as pneumonia
- difficulty sleeping
- ringing in the ears
- increase in the amount of sugar in the blood (glucose) that can cause diabetes
- increase in blood pressure that could cause chest pain, dizziness or nausea
- chest pain
- changes in the electrical activity of the heart that might lead to a heart rhythm problem and/or irregular heartbeat
- abdominal swelling
- decrease in blood protein(albumin) than can cause generalized swelling (oedema)
- decrease in potassium in the blood that can cause an abnormal heart rate. This could cause an irregular heartbeat which can be serious and life threatening
- Inflammation of the lungs which can cause shortness of breath and difficulty breathing. If severe, this can be life threatening.

Reported in <5% of the patients, but are still deemed important:

- loss of hair (alopecia)
- hearing, smelling, tasting or feeling things that are not actually there (hallucinations)
- increased appetite
- respiratory failure which can be life threatening or even fatal if not treated
- a blockage in one or both of the arteries in the lung (pulmonary

	<p>embolism) which can be life threatening or even fatal if not treated</p> <ul style="list-style-type: none">• an infection in the blood (sepsis) that can be life threatening or fatal if not treated• a sudden and temporary loss of consciousness (syncope)
--	--

Nom du médicament	lorlatinib (PF-06463922)
Nom de la substance active	Lorlatinib
Indication et conditions d'utilisation	<p>Preuve d'un diagnostic histologiquement ou cytologiquement confirmé de CPNPC métastatique (stade IV, AJCC v7.0) qui comporte un réarrangement ALK tel que déterminé par un test IHC, ISH ou NGS validé, ou qui comporte un réarrangement ROS1 tel que déterminé par un IHC ou FISH validé. Le patient est atteint d'une maladie ou d'un état grave engageant le pronostic vital. Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles dans le commerce, y compris les inhibiteurs ALK et ROS1 disponibles, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou d'innocuité et compte tenu du type de modifications ALK/ROS1 et de la participation du SNC.</p> <p>Le schéma posologique recommandé du lorlatinib est de 100 mg une fois par jour par voie orale, en continu. Le traitement pourra être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice clinique. Le traitement sera effectuée en ambulatoire.</p> <p>Le lorlatinib doit être pris avec ou sans nourriture. Les patients doivent prendre leur médicament à environ la même heure chaque jour et ne peuvent à aucun moment prendre une dose supérieure à la dose prescrite. Les patients doivent avaler le médicament entier et ne peuvent pas mâcher le comprimé avant de l'avalier. Ne pas prendre un comprimé s'il est cassé, craquelé ou n'apparaît pas intact.</p> <p>Des modifications posologiques ou des interruptions du traitement par le lorlatinib 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 admis au programme d'usage compassionnel, les patients doivent répondre aux critères suivants :</p> <p>Critères d'inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preuve d'un diagnostic histologiquement ou cytologiquement confirmé de CPNPC métastatique (stade IV, AJCC v7.0) qui comporte un réarrangement ALK tel que déterminé par un test IHC, ISH ou NGS validé, ou qui comporte un réarrangement ROS1 tel que déterminé par un IHC ou FISH validé. Le patient est atteint d'une maladie ou d'un état grave engageant le pronostic vital. Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles dans le commerce, y compris les inhibiteurs ALK et ROS1 disponibles, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou d'innocuité et compte tenu du type de modifications ALK/ROS1 et de la participation du SNC.

- Fonction médullaire adéquate, selon les critères suivants
 - NAN $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$)
 - Thrombocytes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{l}$);
 - Hémoglobine $\geq 9\text{ g/dl}$ (90 g/l);
- Fonction rénale adéquate, selon les critères suivants
 - Créatine sérique $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou clairance de la créatinine $\geq 60\text{ ml/min}$;
- Fonction hépatique adéquate, selon les critères suivants
 - Bilirubine sérique totale $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ($\leq 3,0 \times \text{LSN}$ si maladie de Gilbert);
 - ASAT et/ou ALAT $\geq 3 \times \text{LSN}$ ($\leq 5,0 \times \text{LSN}$ si métastases hépatiques présentes);
- Amylase et/ou lipase $\leq 1,5 \times \text{LSN}$;
- Age ≥ 18 ans ;
- État du rendement de l'ECOG (PS) : 0, 1 ou 2 ;
- Les effets aigus de tout traitement antérieur ont été résolus à la gravité initiale ou au grade CTCAE ≤ 1 sauf pour les EI qui, selon l'avis du médecin, ne constituent pas un risque pour la sécurité du patient ;
- Le patient a été clairement et complètement informé par le médecin demandeur et a donné son consentement écrit avant de commencer le traitement.

Critères d'exclusion:

- Le patient est admis à un essai clinique réalisé dans l'indication envisagée dans le cadre de ce programme.
- D'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A, d'inducteurs puissants du CYP3A4, de substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite. D'administration concomitante de substrats du CYP2C9 ou P-gp ayant une marge thérapeutique étroite, de substrats sensibles du CYP2B6, ou d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 ou CYP2C19;
- De chirurgie majeure (dans les 4 semaines précédentes), de chirurgie mineure (dans les 2 semaines précédentes), de chimiothérapie (dans les 4 semaines précédentes), de radiothérapie (dans les 2 semaines précédentes; dans les 48 heures pour une radiothérapie palliative), de prise d'un médicament expérimental (dans les 4 semaines précédentes), ou d'un autre médicament anticancéreux (dans les 2 semaines précédentes; 5 demi-vies si celle-ci est connue pour un TKI approuvé) par rapport au début du lorlatinib
- D'historique de présence de fibrose ou de pneumopathie interstitielle extensive, disséminée, bilatérale ou de grade 3 ou 4, incluant un

	<p>historique de pneumonie, pneumonie d'hypersensibilité, de pneumonie interstitielle, de pneumopathie interstitielle, de bronchiolite oblitérante et de fibrose pulmonaire. Les patients avec un historique de pneumopathie radique ne sont pas exclus;</p> <ul style="list-style-type: none"> • De maladie cardiovasculaire cliniquement significative (active ou dans les 3 mois précédents) : accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, angine instable, insuffisance cardiaque congestive (New York Heart Association Classification Class \geq II), bloc AV de second et troisième degré (sauf si pacemaker) ou tout bloc AV avec PR > 220 msec. D'arythmies cardiaques en cours de Grade \geq 2 (NCI CTCAE); de fibrillation atriale de tous les grades, de bradycardie définie comme < 50 bpm (sauf si le patient est par ailleurs sain comme un coureur longue distance), d'ECG avec QTc > 470 msec, de syndrome du QT long congénital; • De hypersensibilité connue au PF-06463922 ou à l'un de ses excipients; • De caractéristiques prédisposant à la pancréatite aiguë (par exemple hyperglycémie non-contrôlée, présence de calculs biliaires, alcoolisme) au cours du dernier mois; • D'idées ou de comportements suicidaires actuels ou récents (c.-à-d. dans les 6 mois précédents); • Patientes enceintes, de patientes allaitantes; de femmes en âge de procréer qui ont l'intention de tomber enceintes pendant le programme; • De patientes capables d'avoir des enfants et non disposées à, ou incapables, d'utiliser deux méthodes de contraception très efficaces pendant le traitement avec le lorlatinib et pendant au moins 97 jours après la dernière administration du médicament. De patients masculins avec partenaires capables d'avoir des enfants et non disposés à, ou incapables, d'utiliser deux méthodes de contraception très efficaces, inclus un préservatif, pendant le traitement avec le lorlatinib et pendant au moins 97 jours après la dernière administration du médicament. De patients masculins avec partenaires enceintes et non disposés à d'utiliser un préservatif, pendant le traitement avec le lorlatinib et pendant au moins 97 jours après la dernière administration du médicament. <p>Le médecin traitant doit introduire une demande individuelle auprès de Pfizer pour chaque patiente qu'il souhaite inclure dans le programme. La demande sera revue et approuvée ou refusée dans les 5 jours ouvrables après réception d'une demande complète. La médication sera fournie à la pharmacie de l'hôpital dans les 10 jours ouvrables après l'approbation de la demande.</p>
Durée	<p>Le programme débutera dès qu'il aura été approuvé par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS).</p> <p>Le lorlatinib sera fourni gratuitement par Pfizer à chaque patient selon les critères énoncés dans ce programme, depuis la mise en place du programme</p>

	<p>d'utilisation compassionnelle jusqu'à ce que le produit soit commercialisé en Belgique dans l'indication envisagée ou jusqu'à ce que, de l'avis clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement, la première de ces éventualités étant retenue. La durée du traitement doit être conforme aux essais cliniques justificatifs (par exemple, pour les traitements qui ont été testés sur une période de temps limitée).</p> <p>Pfizer a la possibilité d'examiner le Programme d'utilisation à des fins humanitaires chaque fois que de nouveaux renseignements deviennent disponibles, en raison de l'évolution du contexte réglementaire, de problèmes de disponibilité des produits, de l'évolution du rapport risques-avantages et de décisions stratégiques de la Société. Pour ces raisons, l'entreprise peut décider à tout moment de mettre fin à l'inscription de nouveaux patients au programme.</p>
Conditions de distribution	Le médicament sera envoyé à la pharmacie hospitalière du médecin traitant dans les 10 jours ouvrables après l'approbation de la demande
Responsable du programme	<p>Responsable du programme:</p> <p>Dr. Ingrid Ariès, <i>MSc, PhD</i> Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles Phone +32 (0)2 554 60 10 Email ingrid.aries@pfizer.com</p> <p>Médecin responsable du programme :</p> <p>Dr. Danny D'Hulster, <i>MD</i> Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles Phone +32 (0)2 554 67 27 Email danny.dhulster@pfizer.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	Tout médicament non utilisé ou périmé doit être rapporté à l'hôpital où le médicament sera détruit selon les règles en vigueur
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:</p> <p>Pfizer NV/SA Boulevard de la Plaine 17 B- 1050 Bruxelles Email : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 02 554 66 93</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité</u></p> <p>Observés chez au moins 30 % des patients :</p>

- Augmentation du cholestérol et des triglycérides (graisses présentes dans votre sang)
- Accumulation de liquide dans le corps ou les extrémités causant un gonflement (œdème).
- Effets sur les nerfs périphériques se trouvant à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière (picotements, engourdissement, douleur dans les mains et les pieds...)

Observés chez 10 à 30 % des patients :

- Essoufflement
- Troubles psychiques, y compris des effets sur la mémoire (confusion, perte de mémoire, trouble de l'attention...) et des changements d'humeur (irritabilité, sautes d'humeur...)
- Fatigue (sensation de fatigue et d'épuisement)
- Augmentation de votre poids
- Douleurs articulaires
- Maux de dos
- Douleurs musculaires
- Diarrhée
- Toux
- Vertiges
- Maux de têtes
- Nausées
- Constipation
- Troubles de la vision (vision double, perception de petites taches, d'éclairs de lumière, intolérance à la lumière, vision floue, acuité visuelle réduite, déficience visuelle...)
- Diminution du taux d'hémoglobine dans le sang pouvant causer une faiblesse. (L'hémoglobine est la protéine qui permet le transport de l'oxygène par les globules rouges du sang. Les globules rouges transportent l'oxygène des poumons vers différents tissus)
- Perturbation de la fonction hépatique (atteinte du foie possible)
- Perturbation de la fonction pancréatique (un organe situé dans l'abdomen qui est nécessaire pour le contrôle de la glycémie et la digestion).

Observés chez 5 à 10 % des patients :

- Fièvre
- Vomissement
- Troubles du langage (discours lent ou troubles de l'élocution)
- Éruption cutanée
- Infection des voies respiratoires supérieures (pneumonie...)
- Troubles du sommeil
- Bourdonnements d'oreilles
- Augmentation du taux de sucre dans le sang (glucose) pouvant

provoquer le diabète

- Augmentation de la tension artérielle pouvant entraîner des douleurs thoraciques, des étourdissements ou des nausées
- Douleur thoracique
- Changements de l'activité électrique de votre cœur qui pourrait entraîner un problème de rythme cardiaque et/ou des battements cardiaques irréguliers
- Ballonnements
- Diminution du taux d'albumine (protéine dans le sang) pouvant causer un gonflement généralisé (œdème)
- Diminution du taux de potassium dans le sang pouvant causer des troubles du rythme cardiaque (battements de cœur irréguliers), ce qui peut être grave et potentiellement mortel
- Inflammation des poumons pouvant causer un essoufflement et des difficultés à respirer. Une inflammation sévère peut s'avérer fatale

Observés chez moins de 5 % des patients, mais jugés néanmoins importants :

- Perte des cheveux (alopécie)
- Entendre, sentir, goûter ou ressentir des choses qui n'existent pas réellement (hallucinations)
- Augmentation de l'appétit
- Insuffisance respiratoire pouvant être dangereuse, voire mortelle, si elle n'est pas traitée
- Obstruction de l'une ou des deux artères du poumon (embolie pulmonaire), qui peut être dangereuse voire fatale si elle n'est pas traitée
- Infection dans le sang (septicémie) pouvant être dangereuse voire mortelle si elle n'est pas traitée
- Perte de connaissance soudaine et temporaire (syncope)

Naam geneesmiddel	lorlatinib (PF-06463922)
Naam actieve substantie	lorlatinib
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Bewijs van histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van metastatische NSCLC (Stage IV, AJCC v7.0) die een ALK-herschikking bevat zoals bepaald door een gevalideerde IHC-, ISH- of NGS-test, of die een ROS1-herschikking bevat zoals bepaald door een gevalideerde IHC of FISH. De patiënt heeft een ernstige of levensbedreigende ziekte of aandoening. De patiënt kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en verkrijgbare alternatieve behandelingen, inclusief de beschikbare ALK- en ROS1-remmers, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege de werkzaamheid en/of veiligheid en rekening houdend met het type ALK/ROS1-afwijking en de betrokkenheid van het CZS.</p> <p>Het aanbevolen doseringsschema van lorlatinib is eenmaal daags oraal 100 mg continu. De behandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt klinisch voordeel van de behandeling ondervindt. Toediening wordt buiten het ziekenhuis uitgevoerd.</p> <p>Lorlatinib moet worden ingenomen met of zonder voedsel. De patiënten moeten hun medicatie elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip innemen en mogen nooit meer dan de voorgeschreven dosis innemen. De patiënten moeten de medicatie ook in hun geheel doorslikken en mogen de tablet niet kauwen alvorens deze in te slikken. Er mogen geen tabletten worden ingenomen die gebroken, gebarsten of op een andere manier beschadigd zijn.</p> <p>Wijzigingen of onderbrekingen van de dosis lorlatinib 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 'compassionate use'-programma moeten de patiënten voldoen aan de volgende criteria:</p> <p>Inclusiecriteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewijs van histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van metastatische NSCLC (Stage IV, AJCC v7.0) die een ALK-herschikking bevat zoals bepaald door een gevalideerde IHC-, ISH- of NGS-test, of die een ROS1-herschikking bevat zoals bepaald door een gevalideerde IHC of FISH. De patiënt heeft een ernstige of levensbedreigende ziekte of aandoening. De patiënt kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en verkrijgbare alternatieve behandelingen, inclusief de beschikbare ALK- en ROS1-remmers, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege de werkzaamheid en/of veiligheid en rekening houdend met het type ALK/ROS1-afwijking en de betrokkenheid van het CZS.

- Adequate beenmergfunctie, gedefinieerd als volgt
 - $ANC \geq 1.500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$)
 - Trombocyten $\geq 100.000/mm^3$ ($100 \times 10^9/l$);
 - Hemoglobine ≥ 9 g/dl (90 g/l);
- Adequate nierfunctie, gedefinieerd als volgt
 - Serum creatinine $\leq 1,5 \times ULN$ of creatinineklaring ≥ 60 ml/min;
- Adequate leverfunctie, gedefinieerd als volgt
 - Totaal serumbilirubine $\leq 1,5 \times ULN$ ($\leq 3,0 \times ULN$ indien ziekte van Gilbert)
 - ASAT en/of ALAT $\leq 3 \times ULN$ ($\leq 5,0 \times ULN$ indien lever metastasen aanwezig zijn);
- Amylase en/of lipase $\leq 1,5 \times ULN$;
- Leeftijd ≥ 18 jaar;
- ECOG-performancestatus (PS): 0, 1 of 2;
- Acute effecten van een eerdere therapie die tot de uitgangswaarde of tot CTCAE-graad ≤ 1 zijn opgelost, met uitzondering van AE's die naar het oordeel van de arts geen veiligheidsrisico voor de patiënt vormen.
- Patiënt krijgt op een duidelijke en volledige manier informatie van de arts die de aanvraagt indient. Het toestemmingsformulier zal ondertekend worden door de patiënt voor de start van de behandeling.

Exclusiecriteria:

- De patiënt komt in aanmerking voor een lopende klinische studie voor de bedoelde indicatie van dit programma;
- Gelijktijdig gebruik van sterke of gematigde CYP3A4-remmers, sterke CYP3A4- inductoren, CYP3A4 substraten met een smalle therapeutische breedte. Geen gelijktijdig gebruik van CYP2C9 of P-gp substraten met een smalle therapeutische breedte, gevoelige CYP2B6 substraten, of sterke CYP2C8- of CYP2C19-remmers;
- Belangrijke heelkundige ingreep (binnen de 4 weken voor toediening van het geneesmiddel), kleine heelkundige ingreep (binnen de 2 weken voor toediening van het geneesmiddel), chemotherapie (binnen de 4 weken voor toediening van het geneesmiddel), radiotherapie (binnen de 2 weken voor toediening van het geneesmiddel; maar 48 uren voor palliatieve RT), elk experimenteel geneesmiddel (binnen de 4 weken voor toediening van het geneesmiddel), of andere kankertherapieën (binnen de 2 weken voor toediening van het geneesmiddel; voor goedgekeurde TKI maar 5 halfwaardetijden voor zover gekend) ten opzichte van, de start van lorlatinib;
- Geschiedenis van een extensief, gedissemineerde, bilaterale of aanwezigheid van een graad 3 of 4 interstitiële fibrose of interstitiële longziekte waaronder een geschiedenis van pneumonitis,

	<p>overgevoeligheids pneumonitis, interstitiële pneumonie, interstitiële longziekte, bronchiolitis obliterans en longfibrose. Patiënten met een geschiedenis van een voorafgaande bestralingspneumonitis zijn niet uitgesloten;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch significant cardiovasculaire ziekte (dat is, huidig of < 3 maanden voor deelname): cerebrovasculair accident, myocardinfarct, instabiele angina, congestief hartfalen (New York Heart Association Classification Class \geq II), tweede of derdegraads AV-blok (tenzij pacemaker) of elke AV-blok met PR > 220 msec. Geen huidige hartritme stoornissen van NCI CTCAE Graad \geq 2, elke graad van niet gecontroleerde arteriële fibrillatie, bradycardie gedefinieerd als < 50 bpm (tenzij patiënt verder gezond is zoals een lange afstandsloper, ...) ECG met QTc > 470 msec, of congenitaal verlengd QT-syndroom; • Gekende overgevoeligheid voor PF-06463922 of voor een van de hulpstoffen; • Predisponerende risicofactoren voor een acute pancreatitis (bv. ongecontroleerde hyperglykemie, galstenen, alcoholisme) in de laatste maand; • Recente (d.w.z. binnen de 6 maanden) of huidige suïcidale gedachten; • Zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die de intentie hebben om zwanger te worden tijdens de behandeling met lorlatinib; • Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen en die niet bereid zijn of niet in staat zijn om gebruik te maken van 2 zeer doeltreffende anticonceptiemethoden tijdens dit programma en gedurende 97 dagen na het stoppen van de therapie. Mannelijke patiënten met vruchtbare partners die niet bereid zijn of niet instaat om gebruik te maken van 2 zeer doeltreffende anticonceptiemethoden, waaronder het condoom, tijdens dit programma en gedurende 97 dagen na het stoppen van de therapie. Mannelijke patiënten met zwangere partners die niet bereid zijn om een condoom te gebruiken gedurende het programma en tenminste 97 dagen na het stoppen van de therapie. <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 5 werkdagen na ontvangst van een volledige aanvraag goedgekeurd of geweigerd worden. De medicatie zal geleverd worden aan de ziekenhuisapotheek binnen de 10 werkdagen na goedkeuring van de aanvraag.</p>
Looptijd	<p>Het programma start zodra het is goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)</p> <p>Lorlatinib wordt door Pfizer gratis ter beschikking gesteld op individuele basis door Pfizer op basis van de criteria vermeldt in dit programma vanaf de opzet van het Compassionate Use Programma tot het product in België commercieel beschikbaar zal zijn in de beoogde indicatie of totdat, naar het klinisch oordeel van de behandelende arts, de patiënt niet langer profiteert van voortzetting</p>

	<p>van de behandeling, indien dit eerder is. De duur van de behandeling moet in overeenstemming zijn met de ondersteunende klinische studies (bv. voor behandelingen die op een beperkte tijdsperiode werden getest).</p> <p>Pfizer heeft de mogelijkheid om het Compassionate Use Programma te herzien wanneer nieuwe informatie beschikbaar komt, als gevolg van veranderende regelgeving, wanneer er problemen zijn met de beschikbaarheid van producten, wanneer de verhouding tussen risico's en voordelen is veranderd, en bij strategische beslissingen van de onderneming. Op deze gronden kan het bedrijf op elk moment besluiten om de inschrijving van nieuwe patiënten voor het programma te beëindigen.</p>
Distributievoorwaarden	De medicatie wordt naar de ziekenhuisapothek van de behandelend arts verzonden binnen de 10 werkdagen na goedkeuring van de aanvraag.
Verantwoordelijke	<p>Verantwoordelijke voor het programma:</p> <p>Dr. Ingrid Ariës, <i>MSc, PhD</i> Pleinlaan 17, 1050 Brussel Phone +32 (0)2 554 60 10 Email ingrid.aries@pfizer.com</p> <p>Arts verantwoordelijk voor het programma:</p> <p>Dr. Danny D'Hulster, <i>MD</i> Pleinlaan 17, 1050 Brussel Phone +32 (0)2 554 67 27 Email danny.dhulster@pfizer.com</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Ongebruikte of vervallen medicatie moeten teruggebracht worden naar het ziekenhuis waar het zal vernietigd worden volgens de geldende regels
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 Pleinlaan 17 B- 1050 Brussel Email : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 02 554 66 93</p> <p><u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel:</u></p> <p>Gemeld bij tenminste 30% van de patiënten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stijging in cholesterol en triglyceriden (vetten in het bloed) • Effecten op perifere zenuwen, wat de zenuwen zijn buiten de hersenen en het ruggenmerg waaronder tintelingen, gevoelloosheid of pijn in handen en voeten

- Vochtophoping in lichaam of ledematen die zwelling (oedeem) veroorzaakt

Gemeld bij 10% tot minder dan 30% van de patiënten:

- Kortademigheid
- Psychische toestandsveranderingen, waaronder effecten op het geheugen (bijvoorbeeld verwarring, geheugenverlies en aandachtstoornissen) en stemmingsveranderingen (bijvoorbeeld prikkelbaarheid en stemmingswisselingen)
- Vermoeidheid (moe en uitgeput gevoel)
- Stijging in uw lichaamsgewicht
- Gewrichtspijn
- Rugpijn
- Spierpijn
- Buikloop
- Hoesten
- Duizeligheid
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Constipatie
- Veranderingen in het gezichtsvermogen (waaronder dubbel zien, lichtflitsen of vlekken waarnemen, lichtintolerantie, wazig gezichtsvermogen, verminderde gezichtsscherpte, afgenomen gezichtsvermogen)
- Afname van het hemoglobinegehalte in het bloed die zwakte kan veroorzaken (hemoglobine zorgt ervoor dat zuurstof in rode bloedcellen kan opgenomen worden. Rode bloedcellen brengen zuurstof van longen naar de verschillende weefsels)
- Abnormale levertesten (mogelijke leverschade)
- Abnormale alvleesklier testen (alvleesklier is een orgaan in de buurt van de maag die nodig is voor een goede bloedsuikerspiegel en spijsvertering)

Gemeld bij 5% tot minder dan 10% van de patiënten:

- Koorts
- Braken
- Veranderingen in de spraak (bijvoorbeeld langzaam spreken of onduidelijk spreken)
- Huiduitslag
- Infectie van de bovenste luchtwegen zoals pneumonie
- Moeite met slapen
- Oorsuizen
- Toename van de hoeveelheid suiker in het bloed (glucose) die diabetes kan veroorzaken
- Verhoging van de bloeddruk die pijn op de borst, duizeligheid of

misselijkheid zou kunnen veroorzaken

- Pijn op de borst
- Veranderingen in de elektrische activiteit van uw hart, wat kan leiden tot een hartritme probleem en/of onregelmatige hartslag
- Zwelling van de buik
- Afname van het bloedeiwit (albumine) die gegeneraliseerde zwelling (oedeem) kan veroorzaken.
- Afname van kalium in het bloed die een abnormale hartslag kan veroorzaken. Dit zou een onregelmatige hartslag kunnen veroorzaken, die ernstig en levensbedreigend kan zijn
- Ontsteking van de longen, die kortademigheid en ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken. Indien ernstig kan dit levensbedreigend zijn.

Gemeld bij <5% van de patiënten, maar worden nog steeds als belangrijk beschouwd:

- Haarverlies (kaalhoofdigheid)
- Dingen horen, ruiken, proeven of voelen die er niet zijn (hallucinaties)
- Verhoogde eetlust
- Ademhaling falen, dat levensbedreigend of zelfs dodelijk kan zijn als het niet wordt behandeld
- Een blokkade in één of beide longarteriën (pulmonale embolie), die levensbedreigend of zelfs dodelijk kan zijn als deze niet wordt behandeld
- Een infectie in uw bloed (sepsis) die levensbedreigend of dodelijk kan zijn als deze niet wordt behandeld
- Een plotseling en tijdelijk bewustzijnsverlies (syncope)