

Product Name	Mylotarg®
Active substance	Gemtuzumab Ozogamicin
Indication and conditions of use	<p>Treatment of patients with a diagnosis of CD33-positive relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) or CD33-positive relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia (APL) that are unsuitable for other forms of intensive chemotherapy.</p> <p>Proposal to use one of the following acceptable treatment regimens to treat patients with a diagnosis of relapsed or refractory AML. First line patients will not be considered with the exception of those patients demonstrating resistance to initial induction treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Single agent Mylotarg, 1 or 2 doses of ≤ 6 mg/m²/dose given 14 days apart, is limited to those patients not eligible for chemotherapy. A resupply for subsequent single agent doses may be requested if there is an incomplete response to treatment and the treatment was tolerated. • Mylotarg may be given in combination with tested chemotherapy regimens supported by published results from a clinical trial demonstrating clinical benefit in relapsed/refractory setting. During induction and consolidation regimens containing Mylotarg, one or two doses up to 3 mg/m²/dose may be given. Alternatively, during induction only, Mylotarg 9 mg/m² may be given in split doses over 8 days, with no single dose >3 mg/m². Subsequent doses of Mylotarg in combination with chemotherapy may be considered if there is an incomplete response to initial treatment and the combination regimen was tolerated. <p>For acute promyelocytic leukemia (APL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mylotarg (≤ 6 mg/m²/dose) as a single agent or in combination with a tested regimen [i.e. ATRA and/or ATO (Arsenic trioxide)] supported by published results from a clinical trial which demonstrated a favourable risk benefit profile. Subsequent doses of Mylotarg may be repeated if there is an incomplete response to treatment and the regimen used was tolerated. <p>Mylotarg must be reconstituted and diluted. Mylotarg solution should then be infused over a 2 hour period. Mylotarg may be given peripherally or through a central line.</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"> • Confirmed diagnosis of relapsed or refractory AML, including AML with myelodysplastic syndrome (MDS)-related changes, with persisting or rising blasts and no adverse cytogenetic risk, in last resort when no other comparable or satisfactory alternative therapy available (including patients not eligible for or with access to investigational therapies via a clinical trial). Relapsed or refractory AML is defined as marrow with $\geq 5\%$ blasts by morphology.

- Or confirmed diagnosis of relapsed or refractory APL with persisting or rising leukemic burden (either by morphology, cytogenetic analysis or by molecular techniques), and no other comparable or satisfactory alternative therapy available (including patient is not eligible for or with access to investigational therapies via a clinical trial).
- Documentation that malignant cells express CD33 (according to institutional standards that define positive expression)
- Age greater than 3 months
- Adequate non haematologic organ function as defined by:
 - Total serum bilirubin ≤ 2 x ULN, unless the patient has gilbert's Syndrome
 - Serum transaminases < 5 x ULN
 - Serum creatinine ≤ 2 x ULN
- ECOG PS ≤ 3
- Negative serum pregnancy test within 1 week prior to first treatment with Mylotarg
- Male subjects and their female partners of childbearing age and female subjects of childbearing potential must agree to use a highly effective method of contraception throughout the study and for at least **60** days for females and 100 days for males after the last dose of assigned treatment. A subject is of childbearing potential if, in the opinion of the investigator, he/she is biologically capable of having children and is sexually active.
- IRB approval and signed and dated Informed Consent
- The patient is not eligible for a clinical trial running with Mylotarg and/or a clinical trial running with another investigational product in refractory/relapsed AML/APL or has no access to such a clinical trial. Ongoing clinical trials can be seen on the European Clinical Trials Register (Eudract; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>).
- Patients cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.

EXCLUSION CRITERIA

- Untreated AML/APL or AML/APL in complete remission.
- Patients with a known hypersensitivity to Mylotarg or any of its active components (anti-CD33 antibody [hP67.6], calicheamicin derivatives) or any of its inactive ingredients.
- Patients with a known history of veno-occlusive disease (VOD)/sinusoidal obstruction syndrome (SOS).
- Participation in clinical studies involving investigational drug(s) (Phases 1-4)
- Pregnant female patients; breastfeeding female patients; male and female patients of childbearing potential who are unwilling or unable to use a highly effective method of contraception as outlined in the inclusion criteria.

The requesting physician must introduce an individual request as well as a copy

--

of the written informed consent signed by the patient to Pfizer for every patient he wishes to include in the program. If the submitted request is complete, an answer will be given by the responsible physician within 2 working days.

<p>Duration of the program</p>	<p>This file is being submitted in order to regularize the situation following the new procedure established for Compassionate Use Programs (Royal Decree relative to the human and veterinary medicines as modified on 25 April 2014). Pfizer will continue to provide Mylotarg in compassionate use until granting of the marketing authorization by EMA.</p> <p>This is subject to change in case new data emerge affecting the benefit: risk profile of the molecule and/or in case of a negative decision by the regulatory authorities.</p> <p>The program will start once it has been approved. Inclusion of patients is not dependent on a cohort decision.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<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. The physician will administer this to the patient.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<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 : 02/554.64.27 Fax : 02/554.64.91 e-mail : danny.dhulster@pfizer.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Unused or expired medicinal product should be destroyed by the hospital following the toxic waste disposal procedures prescribed for anti-cancer drugs.</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:</p> <p>Pfizer NV/SA 17 Pleinlaan B- 1050 Brussel E-mail : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 02 554 66 93</p> <p>The following list of suspected adverse drug reactions (ADR) was initially based on data from 3 single-arm, open-label Phase 2 clinical studies (0903B1-201-</p>

US/CA, 0903B1-202-EU, and 0903B1-203-US/EU) conducted by Pfizer, in which Mylotarg monotherapy was administered by intravenous infusion to 277 patients with relapsed, CD33-positive AML, at a starting dose of 9 mg/m² and with 2 doses administered 14 days apart. This list has been subsequently updated to also include serious adverse events recognized as ADRs from non-Pfizer-sponsored clinical trial or post-marketing experience in which Mylotarg has been used either as monotherapy or in combination with other chemotherapeutic agents. However, the quoted frequencies for all ADR's are based on the experience from the 3 Phase 2 studies.

These adverse reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequency categories are defined as: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data).

Adverse Drug Reactions for Mylotarg

Blood and lymphatic system disorders

Very common: leukopenia^a, neutropenia^a, anaemia^a, thrombocytopenia^a, febrile neutropenia

Common: pancytopenia, disseminated intravascular coagulation^b

Uncommon: bone marrow failure

Gastrointestinal disorders

Very common: vomiting, diarrhoea, stomatitis, nausea

Common: ascites, melaena

General disorders and administration site conditions

Very common: pyrexia, chills

Not known^c: multi-organ failure^b

Hepatobiliary disorders including

Very Common: hyperbilirubinaemia^a, AST increased^a

Common: venoocclusive liver disease^b, ALT increased^a, abnormal liver function tests^a, jaundice

Uncommon: hepatic failure^b

Not known^c: Budd-Chiari syndrome, hepatic vein thrombosis, portal vein thrombosis

Infections and infestations

Very common: sepsis^b (including bacterial sepsis, viral sepsis, fungal sepsis and sepsis due

to opportunistic infection), pneumonia^b, herpes simplex

Common: infection

Not known^c: septic shock^b

Injury, poisoning and procedural complications

Very common: infusion-related reaction^a

Metabolism and nutrition disorders

Very common: hyperglycaemia

Common: tumour lysis syndrome^b

Nervous system disorders

Very common: headache

Common: haemorrhagic stroke^b, cerebral haemorrhage^b, intracranial haemorrhage^b

Renal and urinary disorders

Common: haematuria

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Very common: epistaxis, dyspnoea

Common: hypoxia

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very common: petechiae, rash

Common: pruritus

Vascular disorders

Very common: haemorrhage, hypotension, hypertension

Common: shock^b

a. Frequency reported for Grade 3/4 events only.

b. These adverse reactions might have fatal outcomes.

c. Frequency defined using 3/N Rule - No events reported in Phase 2 trials but event recognized as ADRs from subsequent non- Pfizer-sponsored clinical trial experience.

The physician should be informed immediately when a patient experiences adverse events during the treatment. The treating physician will decide about (further) treatment with Mylotarg and the appropriate measures to take.

Nom du médicament	Mylotarg®
Nom de la substance active	Gemtuzumab Ozogamicin
Indication et conditions d'utilisation	<p>Traitement des patients avec leucémie aiguë myéloblastique (LAM) CD33-positif récidivant ou réfractaire ou avec leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) CD33-positif récidivant ou réfractaire et qui ne peuvent pas bénéficier d'autres formes de chimiothérapie intensive.</p> <p>Schémas de traitement proposés pour les traitement des patients avec LAM CD33-positif récidivant ou réfractaire (les patients en première ligne n'entrent pas en ligne de compte sauf en cas de résistance au traitement d'induction initial) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le Mylotarg en monothérapie, càd 1 ou 2 doses de $\leq 6 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ administrées avec un intervalle d'au moins 2 semaines, est limité aux patients qui ne sont pas éligibles pour une chimiothérapie. Une demande de «re-supply» pour des doses uniques suivantes peut être faite en cas de réponse partielle et à condition que le traitement soit bien toléré. • Mylotarg peut être administré en combinaison avec un régime de chimiothérapie à condition que la combinaison ait préalablement fait l'objet d'une étude clinique et que l'avantage clinique dans la forme récidivante ou réfractaire de la maladie puisse être documenté à l'aide des résultats d'étude publiés. En cas de régime d'induction ou de consolidation contenant du Mylotarg, 1 ou 2 doses de maximum $3 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ peuvent être administrées. Si le Mylotarg est uniquement administré pendant la phase d'induction, une dose totale de 9 mg/m^2 de Mylotarg peut être administrée en plusieurs fois sur une période de 8 jours, sans dépasser la dose de 3 mg/m^2 par administration. Une ré-administration de Mylotarg en combinaison avec une chimiothérapie peut être envisagée en cas de réponse partielle et à condition que le traitement initial et la combinaison soient bien tolérés. <p>Pour la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mylotarg ($\leq 6 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$) en monothérapie ou en régime combiné ayant été étudié (ex. avec ATRA et/ou ATO (arsenic trioxide)) et qui a démontré un bénéfice clinique, dont les résultats ont été publiés avec un profil risque: bénéfice positif. L'administration de Mylotarg peut être répétée en cas de réponse partielle et à condition que le traitement soit bien toléré. <p>Mylotarg doit être reconstitué et dilué. La solution de Mylotarg doit alors être administrée en 2 heures par perfusion périphérique ou centrale.</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p>Afin de pouvoir être inclus dans le programme, les patients devront répondre aux critères suivants :</p> <p>CRITERES D'INCLUSION</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic confirmé de LAM récidivante ou réfractaire, ainsi que de LAM avec signes de myelodysplasie, avec nombre de blastes persistant ou croissant mais en absence de risque cytogénétique défavorable, en dernier recours quand il n'y a pas d'alternative de

	<p>traitement comparable ou adéquate (ceci inclus également les patients qui n'entrent pas en ligne de compte pour ou qui n'ont pas accès à une étude clinique). La LAM récidivante ou réfractaire est définie par une moelle osseuse avec $\geq 5\%$ de blastes sur base de la morphologie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ou diagnostic confirmé de LAP avec une charge leucémique persistante ou croissante (basé sur la morphologie, une analyse cytogénétique ou des techniques moléculaires), et pas d'alternative de traitement comparable ou adéquate (ceci inclus également les patients qui n'entrent pas en ligne de compte pour ou qui n'ont pas accès à une étude clinique) • Documentation de l'expression du CD33 par les cellules malignes (selon les standards de l'institut qui définissent une expression positive) • Age supérieur à 3 mois • Fonction organique adéquate selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Bilirubine sérique totale ≤ 2 x ULN, sauf en cas de Gilbert's Syndrome ○ Transaminases sériques < 5 x ULN ○ Créatinine sérique ≤ 2 x ULN • ECOG PS ≤ 3 • Test de grossesse négatif endéans les 7 jours précédant la première administration de Mylotarg • Les sujets masculins et leur partenaires féminines capables d'avoir des enfants ou sujets féminins capables d'avoir des enfants (capables physiquement d'avoir des enfants) et qui sont sexuellement actifs, doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant toute la durée du traitement par Mylotarg et pendant au moins 60 jours pour les femmes et 100 jours pour les hommes après la dernière dose de Mylotarg. • Approbation par un comité d'éthique indépendant et consentement éclairé signé et daté • Le patient n'est pas éligible pour une étude clinique en cours avec le Mylotarg et/ou pour une étude clinique en cours avec un traitement à l'étude pour la LAM/LAP 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 thérapeutiques approuvées et commercialisées, en accord avec les recommandations cliniques, à cause d'un problème d'efficacité ou de sûreté. <p>CRITERES D'EXCLUSION</p> <ul style="list-style-type: none"> • LAM/LAP non-traitée ou LAM/LAP en rémission complète. • Patients avec une hypersensibilité connue au Mylotarg ou un de ces composants actifs (anticorps anti-CD33 [hP67.6], dérivés de la calicheamicine) ou un des ingrédients inactifs.
--	---

- Patients avec des antécédents de syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS)/maladie veino-occlusive (MVO)
- Participation à des études cliniques comprennent un médicament à l'étude (Phases 1 à 4)
- Femmes enceintes ou allaitantes ; sujets masculins ou féminins capables d'avoir des enfants pas disposé à ou incapable d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace comme décrits dans les critères d'inclusion.

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 demandeur est complète, une réponse sera envoyé par le médecin responsable endéans les 2 jours ouvrables.

Durée	<p>Ce dossier est soumis afin de régulariser la situation du Mylotarg® selon la nouvelle procédure pour les programmes d'aide compassionnel (nouvel Arrêté Royal du 25 avril 2014 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire). Il est prévu que la mise à disposition du Mylotarg® dans un programme d'aide compassionnelle continue jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché par l'EMA. Ceci pourrait changer dans l'éventualité ou de nouvelles données impactant le profil bénéfice:risque voient le jour et/ou en cas de décision négative provenant des autorités réglementaires.</p> <p>Le programme débutera dès qu'il aura été approuvé. L'inclusion de patients n'est pas dépendante d'une décision de cohorte.</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 suspensions d'effets indésirables graves, livraison des médicaments, etc.....):</p> <p>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 : Dr Danny d'Hulster Directeur Médical PFIZER s.a./n.v. 17 Bd de la Plaine B-1050 Bruxelles Tel : 02/554.64.27 Fax : 02/554.64.91 e-mail : danny.dhulster@pfizer.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament non utilisé ou périmé sera détruit selon les règles en vigueur dans l'hôpital</p>
Données pour l'enregistrement des suspensions 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 17 Boulevard de la Plaine B- 1050 Bruxelles E-mail : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 02 554 66 93</p> <p>La liste d'effets indésirables ci-dessous était initialement basée sur les données</p>

de 3 études cliniques de phase 2, à bras unique et en ouvert, menées par Pfizer. La liste a ensuite été adaptée sur base des effets secondaires graves identifiés comme étant des effets indésirables potentiels dans les études cliniques menées en dehors de Pfizer et sur base de l'expérience acquise après la commercialisation du produit. Mylotarg était utilisé aussi bien en monothérapie qu'en combinaison avec d'autres chimiothérapies. La fréquence de survenue des tous les effets indésirables est basée sur l'expérience acquise dans les 3 études de phase 2.

Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ 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: leucopénie^a, neutropénie^a, anémie^a, thrombocytopénie^a, neutropenie fébrile

Fréquent: pancytopénie, coagulation intravasculaire disséminée^b

Rare: insuffisance médullaire

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: vomissements, diarrhée, stomatite, nausée

Fréquent: ascite, méléna,

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent: pyrexie, frissons

fréquence indéterminée^c : insuffisance multiorganique^b

Affections hépatobiliaires

Très fréquent: bilirubinémie augmentée^a, Aspartate aminotransférase augmentée^a

Fréquent: maladie hépatique veno-occlusive^b, Alanine aminotransférase augmentée^a, fonction hépatique anormale^a, jaunisse

Rare: insuffisance hépatique^b

Fréquence indéterminée^c: syndrome de Budd-Chiari, thrombose de la veine hépatique, thrombose de la veine porte

Infections et infestations

Très fréquent: sepsis^b (dont sepsis bactérienne, virale, et fongique et sepsis suite à une infection opportuniste), pneumonie^b, herpes simplex

Fréquent: infection

fréquence indéterminée^c: choc septique^b

Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention

Très fréquent: réaction liée à l'injection^a

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent: hyperglycémie

Fréquent: syndrome de lyse tumorale^b

Affections du système nerveux

Très fréquent: Céphalée

Fréquent: AVC hémorragique^b, hémorragie cérébrale^b, hémorragie intracrânienne^b

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent: hématurie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquent: epistaxis, dyspnée^a

Fréquent: hypoxie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent: pétéchie, éruption

Fréquent: prurit

Affections vasculaires

Très fréquent: hémorragie, hypotension, hypertension

Fréquent: choc^b

a. Fréquence rapporté pour les effets indésirables de grade 3/4 seulement.

b. Ces effets indésirables peuvent être fatals

c. Fréquence définie sur base de la règle 3/N – pas d'événements rapportés dans les études de phase 2 mais des cas ont été identifiés comme effets indésirables potentiels dans des études cliniques menées ultérieurement et non-sponsorisées Pfizer.

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 Mylotarg et des mesures à prendre.

Naam geneesmiddel	Mylotarg®
Naam actieve substantie	Gentuzumab Ozogamicin
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Behandeling van patiënten met CD33-positieve hervallen of refractaire acute myeloïde leukemie (AML) of CD33-positieve hervallen/refractaire acute promyelocyten leukemie (APL) en die niet in aanmerking komen voor andere vormen van intensieve chemotherapie.</p> <p>Volgende behandelingsschema's worden voorgesteld voor de behandeling van patiënten met CD33-positieve hervallen/refractaire AML (eerstelijns patiënten komen niet in aanmerking met uitzondering van patiënten die resistentie vertonen ten opzichte van initiële inductiebehandelingen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mylotarg in monotherapie ovv 1 of 2 dosissen van ≤ 6 mg/m²/dosis die worden toegediend met een interval van minstens 14 dagen, is beperkt tot patiënten die niet in aanmerking komen voor chemotherapie. Een "resupply" voor daaropvolgende unieke dosissen kan aangevraagd worden bij onvolledige response en op voorwaarde dat de behandeling goed werd getolereerd. • Mylotarg mag toegediend worden in combinatie met chemotherapie regimes op voorwaarde dat deze werden bestudeerd in klinische studies en het klinisch voordeel in hervallen of refractaire vormen gedocumenteerd kan worden aan de hand van gepubliceerde studieresultaten. Bij inductie- en consolidatie regimes die Mylotarg bevatten, mogen 1 tot 2 dosissen van maximaal 3 mg/m²/dosis gegeven worden. Indien Mylotarg enkel toegediend wordt tijdens de inductiefase, mag Mylotarg 9 mg/m² gegeven worden in verschillende toedieningen over een periode van 8 dagen, maar mag er niet meer dan 3 mg/m² per toediening gegeven worden. Daaropvolgende toediening van Mylotarg in combinatie met chemotherapie kan overwogen worden bij onvolledige respons en op voorwaarde dat de initiële behandeling en de combinatie goed werd getolereerd. <p>Voor acute promyelocyten leukemie (APL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mylotarg (≤ 6 mg/m²/dose) in monotherapie of in een onderzochte combinatie [bv. met ATRA en/of ATO (Arsenic trioxide)] met klinisch voordeel waarvan de resultaten gepubliceerd werden en die een gunstig 'risk- benefit' profiel vertoonde. Toediening van Mylotarg kan herhaald worden bij onvolledige respons en op voorwaarde dat de behandeling goed getolereerd werd. <p>Mylotarg moet opgelost en verdund worden. De Mylotarg oplossing dient vervolgens over een tijdsinterval van 2 uur toegediend te worden via een perifeer of centraal infuus.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Om in het programma te kunnen opgenomen worden moeten de patiënten aan de volgende criteria voldoen:</p> <p>INCLUSIE CRITERIA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevestigde diagnose van hervallen of refractaire AML, waaronder ook AML met myelodysplastisch syndroom (MDS)-gerelateerde veranderingen, met persisterende of toenemende blasten en

zonder 'adverse cytogenetic risk', in laatste instantie wanneer er geen vergelijkbaar of adequaat behandelingsalternatief is (inclusief patiënten die niet in aanmerking komen voor of geen toegang hebben tot een klinische studie). Hervallen of refractaire AML wordt gedefinieerd als beenmerg met $\geq 5\%$ blasten op basis van morfologie.

- Of bevestigde diagnose van hervallen of refractaire APL met persisterend of toenemende leukemische belasting (via morfologie, cytogenetische analyse of door moleculaire technieken), en geen vergelijkbaar of adequaat behandelingsalternatief (inclusief patiënten die niet in aanmerking komen voor of geen toegang hebben tot een klinische studie).
- Documentatie dat de kwaadaardige cellen CD33 tot expressie brengen (volgens de standaarden van het instituut om positieve expressie te definiëren)
- Leeftijd boven 3 maanden
- Adequate orgaanfunctie gedefinieerd als volgt:
 - Totaal serum bilirubine $\leq 2 \times$ ULN, tenzij patient met Gilbert's Syndrome
 - Serum transaminases $< 5 \times$ ULN
 - Serum creatinine $\leq 2 \times$ ULN
- ECOG PS ≤ 3
- Negatieve zwangerschapstest in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste Mylotarg toediening
- Mannen en hun vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen (lichamelijk in staat zijn om kinderen te krijgen) en seksueel actief zijn, moeten instemmen met consequent en correct gebruik van voorbehoedsmiddelen tijdens de behandeling met Mylotarg en tot minstens 60 dagen nadat de behandeling met Mylotarg werd gestopt voor vrouwen en tot minstens 100 dagen nadat de behandeling met Mylotarg werd gestopt voor mannen.
- IRB goedkeuring en ondertekende en gedateerde Informed Consent
- De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met Mylotarg en/of voor een lopende klinische studie met andere studiemedicatie in hervallen of refractaire AML/APL of heeft geen toegang tot dergelijke klinische studies. De lopende klinische studies kan gezien worden op European Clinical Trials Register (Eudract; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>).
- De patiënt kan niet naar genoeg behandeld worden met goedgekeurde en commercieel beschikbare therapeutische alternatieven, overeenkomstig de klinische richtlijnen, vanwege efficaciteits- of veiligheidsproblemen.

EXCLUSIE CRITERIA

- Onbehandelde AML/APL of AML/APL in volledige remissie.
- Patiënten met gekende overgevoeligheid voor Mylotarg of één van zijn actieve componenten (anti-CD33 antilichaam [hP67.6], calicheamicin afgeleiden) of één van zijn inactieve ingrediënten.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van veno-occlusieve ziekte

	<p>(VOD)/ sinusoïdaal obstructief syndroom (SOS).</p> <ul style="list-style-type: none">• Deelname aan klinische studies met studiemedicatie (Fase 1 tot 4)• Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven; Mannelijke en vrouwelijke patiënten die niet bereid of niet in staat zijn tot consequent en correct gebruik van voorbehoedsmiddelen zoals beschreven in de inclusie criteria. <p>De vragende arts moet een individuele aanvraag indienen bij Pfizer voor de patiënt die hij wenst te includeren in het programma, alsook een kopie van de schriftelijke toestemming ondertekend door de patiënt.</p>
--	--

<p>Looptijd</p>	<p>Dit dossier wordt ingediend om the situatie van Mylotarg te regulariseren volgens de nieuwe procedure voor compassionate use programma's (nieuw Koninklijk Besluit van 25 april 2014 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik). Het ter beschikking stellen van Mylotarg® via compassionate use is gepland om door te lopen tot het verkrijgen van de marketing autorisatie door EMA. Wijzigingen zijn mogelijk indien nieuwe data aan het licht zouden komen die het benefit: risk profiel van de molecule wijzigen en/of in geval van negatief advies door de regelgevende autoriteiten.</p> <p>Het programma zal starten zodra goedkeuring is verkregen. Inclusie van patiënten is niet afhankelijk van een cohorte beslissing.</p>
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>Zodra een aanvraag is goedgekeurd door de verantwoordelijke arts van Pfizer, zal de aanvrager hiervan op de hoogte gebracht worden en zal de medicatie in de ziekenhuisapotheek geleverd worden. De arts dient dit dan toe aan de patiënt.</p>
<p>Verantwoordelijke</p>	<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: Dr Danny D'Hulster Medisch Directeur PFIZER s.a./n.v. 17 Pleinlaan B-1050 Brussel Tel : 02/554.64.27 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 volgens de geldende regels vernietigd worden door het ziekenhuis.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De bijwerkingen ondervonden door de patiënten opgenomen in het programma zullen door de vragende arts gerapporteerd worden aan: Pfizer NV/SA 17 Pleinlaan B- 1050 Brussel E-mail : BEL.AEReporting@Pfizer.com Fax: 02 554 66 93</p>

Onderstaande lijst van bijwerkingen was initieel gebaseerd op de gegevens van 3 single-arm, open-label fase 2 klinische studies uitgevoerd door Pfizer. Deze lijst werd vervolgens bijgewerkt met de ernstige ongewenste voorvallen die geïdentificeerd werden als vermoedelijke bijwerkingen in klinische studies die niet door pfizer uitgevoerd en uit de ervaringen na commercialisatie van het product. Mylotarg werd hier zowel in monotherapie als in combinatie met anderen chemotherapieën gebruikt. De frequentie van optreden van alle bijwerkingen is gebaseerd op de ervaring die men heeft opgedaan in de 3 fase 2 studies.

Deze bijwerkingen zijn weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: 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).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: leukopenie^a, neutropenie^a, anemie^a, thrombocytopenie^a, febriele neutropenie

Vaak: pancytopenie, gedissemineerde intravasculaire coagulatie^b

Soms: beenmergfalen

Maagdarmstelsel aandoeningen

Zeer vaak: braken, diarree, stomatitis, misselijkheid

Vaak: ascites, melena,

Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen

Zeer vaak: pyrexie, koude rillingen

Niet bekend^c: multi-orgaanfalen^b

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: hyperbilirubinemie^a, aspartaataminotransferase verhoogd^a

Vaak: veno-occlusieve leverziekte^b, alanineaminotransferase verhoogd^a, abnormale leverfunctietesten^a, geelzucht

Soms: leverfalen^b

Niet bekend^c: Budd-Chiari syndroom, thrombose van de leverader, thrombose van de poortader

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer vaak: sepsis^b (waaronder bacteriële, virale, en fungale sepsis en sepsis tengevolge van opportunistische infectie), longontsteking^b, herpes simplex

Vaak: infectie

Niet bekend^c: septische shock^b

Verwonding, vergiftiging and complicaties bij ingrepen

Zeer vaak: infusie-gerelateerde reactie^a

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: hyperglykemie

Vaak: tumor lysis syndroom^b

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: hemorragische stroke^b, cerebrale bloeding^b, intracraniale bloeding^b

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: haematurie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer vaak: epistaxis, dyspneu^a

Vaak: hypoxie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: petechiën, huiduitslag

Vaak: pruritus

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: bloeding, hypotensie, hypertensie

Vaak: shock^b

a. Frequentie gerapporteerd voor Graad 3/4 bijwerkingen alleen.

b. Deze bijwerkingen kunnen een fatale afloop hebben.

c. Frequentie gedefinieerd obv de 3/N regel – geen voorval gerapporteerd in de fase 2 studies maar voorvallen geïdentificeerd als vermoedelijke bijwerkingen in daaropvolgende niet door Pfizer-gesponsorde klinische studies.

De arts moet onmiddellijk verwittigd worden als de patiënt bijwerkingen ondervindt tijdens de behandeling. De behandelende art beslist over de (verdere) behandeling met Mylotarg en de te nemen maatregelen.