

[Summarized Information](#)

[Informations résumées](#) Français

[Samengevatte informatie](#) Nederlands

Summarized Information_English

Product Name	Nubeqa®
Active substance	Darolutamide
Indication and conditions of use	<p>Indicated for the treatment of adult men with metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with ADT and docetaxel.</p> <p>The recommended dose is 600 mg darolutamide (two tablets of 300 mg) taken twice daily, equivalent to a total daily dose of 1200 mg. The tablets should be taken whole with food.</p> <p>Medical castration with a luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients not surgically castrated.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - The patient is not eligible for a clinical trial running with darolutamide and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. - The patient is not eligible for treatment or cannot be treated satisfactorily with alternative therapy commercially available in Belgium AND reimbursed for the concerned condition, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. - Patient consent obtained - Male aged ≥ 18 years - Histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of prostate - Metastatic disease documented either by a positive bone scan or by contrast-enhanced computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) scan. Patients with regional lymph node metastases only (N1, below the aortic bifurcation) will not be eligible. - Patient must be eligible for ADT and docetaxel therapy. - Screening values of serum alanine aminotransferase and/or aspartate transaminase ≤ 1.5 x upper limit of normal (ULN), total bilirubin \leqULN, creatinine ≤ 2.0 x ULN.

	<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Known hypersensitivity to the drug, study drug class, or excipients in the formulations of the drug. - Prior treatment with other second generation anti-androgens. - Uncontrolled hypertension as indicated by a resting systolic blood pressure (BP) ≥ 160 mmHg or diastolic BP ≥ 100 mmHg despite medical management. - The patient has a condition (such as medical history, current physical condition) that would make his participation not in his best interest, as judged by the physician.
<p>Duration of the program</p>	<p>The MNP will run from establishing the MNP until reimbursement procedure has ended (regardless of the outcome) provided there is an unmet medical need.</p> <p>At the time the program ends patients participating in the program must switch to the commercially available medicinal product.</p> <p>When the program stops, Bayer will continue to provide the product to the included patients free of charge if these patients do not fulfil the reimbursement criteria, or if the reimbursement negotiations failed.</p> <p>Of note, the modalities of a program can be adapted upon request of the competent authorities at any time e.g. in case scientific data would necessitate such change.</p> <p>The program will be reviewed regularly by Bayer, who has the right to stop the program at any time.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>Darolutamide will only be made available by Bayer SA-NV upon receipt of confirmation of patient's eligibility in line with the inclusion/exclusion criteria and once the responsible physician gives a positive advice on the admissibility of the patient upon the individual request submitted by the treating physician and the completion of the requested documents by this treating physician.</p> <p>Upon request of the treating physician and the consent of the patient, the responsible physician of Bayer will evaluate the patient's eligibility, check ongoing clinical trials which could fit to the patient, and respond (approval or rejection) within 5 working days. The initiation and conduct of the treatment with darolutamide for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician. As part of this program and the follow-up procedure, the treating physician must be an urologist, medical oncologist or radiation oncologist.</p> <p>The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the treating physician is working within 5 working days after approval of an initial or renewal request. Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the treating physician is working.</p>

Responsible of the program	<p>Responsible physician : Dr. Hans Vandenberghe Bayer SA-NV, Jan Mommaertslaan 14; 1831 Diegem</p> <p>Contact person for questions : Raphaël Bierlaire Bayer SA-NV, Jan Mommaertslaan 14; 1831 Diegem +32 479 99 49 15 raphael.bierlaire@bayer.com</p>																		
Modalities for the disposal	<p>Any unused medication needs to be returned to Bayer or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program.</p> <p>The medication delivered for an individual patient request in the context of a Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p>																		
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>A list of expected adverse reactions in patients with mHSPC is provided below.</p> <p>The most frequently observed adverse reactions in patients with mHSPC receiving darolutamide in combination with docetaxel are rash (16.6%) and hypertension (13.8%).</p> <p>The adverse reactions observed in patients with mHSPC treated with darolutamide in combination with docetaxel are listed in Table 1. Adverse reactions are classified according to System Organ Class. They are grouped according to their frequencies. Frequency groups are defined by the following convention: very common ($\geq 1/10$); 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). Within each frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.</p> <p>Table 1: Adverse reactions reported in mHSPC patients in the ARASENS study^{a,b}</p> <table border="1" data-bbox="608 1653 1556 1980"> <thead> <tr> <th>System organ class (MedDRA)</th> <th>Very common</th> <th>Common</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vascular disorders</td> <td>Hypertension^c</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Skin and subcutaneous tissue disorders</td> <td>Rash^{d,e}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Musculoskeletal and connective tissue disorders</td> <td></td> <td>Fractures</td> </tr> <tr> <td>Reproductive system and breast disorders</td> <td></td> <td>Gynaecomastia</td> </tr> <tr> <td>Investigations^f</td> <td>Neutrophil count decreased Blood bilirubin increased ALT increased AST increased</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>^a The median duration of exposure was 41.0 months (range: 0.1 to 56.5 months) in patients treated with darolutamide+docetaxel and 16.7 months (range: 0.3 to 55.8 months) in patients treated with placebo+docetaxel.</p>	System organ class (MedDRA)	Very common	Common	Vascular disorders	Hypertension ^c		Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ^{d,e}		Musculoskeletal and connective tissue disorders		Fractures	Reproductive system and breast disorders		Gynaecomastia	Investigations ^f	Neutrophil count decreased Blood bilirubin increased ALT increased AST increased	
System organ class (MedDRA)	Very common	Common																	
Vascular disorders	Hypertension ^c																		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ^{d,e}																		
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Fractures																	
Reproductive system and breast disorders		Gynaecomastia																	
Investigations ^f	Neutrophil count decreased Blood bilirubin increased ALT increased AST increased																		

- ^b Adverse reactions incidences may not be attributable to darolutamide alone but may contain contributions from other medicinal products used in combination.
- ^c Includes hypertension, blood pressure increased, hypertensive emergency.
- ^d Includes rash, drug eruption, rash erythematous, rash follicular, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular, erythema, dermatitis.
- ^e The incidence was highest during the first 6 months of treatment.
- ^f Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. The incidence is based on values reported as laboratory abnormalities.

Description of selected adverse reactions

Hepatic transaminase elevations

Cases of idiosyncratic drug-induced liver injury with grade 3 and 4 increases in alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) to ≥ 5 and ≥ 20 x upper limit of normal (ULN) have been reported in darolutamide clinical studies including 1 case of increased transaminases along with a simultaneous increase in total bilirubin to 3 x ULN. Time to onset ranged from 1 month to 10.5 months after initiation of darolutamide. The ALT and AST elevations were reversible upon darolutamide discontinuation.

Hypertension

In the ARASENS study hypertension was reported in 13.8% of patients treated with darolutamide+docetaxel and 9.4% of patients treated with placebo+docetaxel.

Grade 3 hypertension was reported in 6.4% of patients treated with darolutamide+docetaxel compared to 3.5% of patients treated with placebo+docetaxel. One patient had grade 4 hypertension in each treatment arm.

One case was reported as grade 5 hypertension with grade 5 arteriosclerosis in the darolutamide+docetaxel arm. This patient had a long standing history of hypertension and smoking and the case occurred more than 3 years after starting darolutamide treatment. Events of hypertension were reported more commonly in patients with no medical history of hypertension in both treatment arms.

Fractures

Fractures occurred in 7.5% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 5.1% of patients treated with placebo+docetaxel.

Neutrophil count decreased

Neutrophil count decreased was reported as a laboratory abnormality in 50.6% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 45.5% of patients treated with placebo+docetaxel. Grade 3 and 4 neutrophil count decreased was reported in 34.4% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 31.4% of patients treated with placebo+docetaxel. In both treatment arms, the incidences of neutrophil count decreased and neutropenia were highest during the first months of treatment, after which the incidence and severity of the events decreased.

Blood bilirubin increased

Bilirubin increased was reported as a laboratory abnormality in 19.6% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 10% of patients treated with placebo+docetaxel. The events were predominantly of grade 1 or 2 intensity. Grade 3 and grade 4 bilirubin increased were reported in 0.5% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 0.3% of patients treated with

	<p>placebo+docetaxel.</p> <p><i>ALT and AST increased</i></p> <p>Blood alanine aminotransferase (ALT) increased was reported as a laboratory abnormality in 42.3% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 38% of patients treated with placebo+docetaxel. Aspartate aminotransferase (AST) increased was reported as a laboratory abnormality in 43.9% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 39.3% of patients treated with placebo+docetaxel. ALT and AST elevations were predominantly of grade 1 intensity. Grade 3 and 4 ALT increased was reported in 3.7% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 3.0% of patients treated with placebo+docetaxel. Grade 3 and 4 AST increased was reported in 3.6% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 2.3% of patients treated with placebo+docetaxel.</p> <p>The treating physician should report all adverse events (serious or non-serious) to Bayer Drug Safety within 24 hours after awareness.</p> <p>The treating physician can be contacted by the responsible physician of the program and/or delegate if supplementary information is needed to evaluate the safety aspects of the reported cases.</p>
--	--

Informations résumées_Français

Nom du médicament	Nubeqa®
Nom de la substance active	Darolutamide
Indication et conditions d'utilisation	<p>Indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec l'ADT et le docétaxel.</p> <p>La dose recommandée est de 600 mg de darolutamide (2 comprimés de 300 mg) deux fois par jour, soit une dose journalière totale de 1 200 mg. Les comprimés doivent être pris entiers, avec de la nourriture.</p> <p>La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p><u>Critères d'inclusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le patient n'est pas éligible à un essai clinique en cours avec le darolutamide et/ou à un essai clinique en cours dans l'indication envisagée de ce programme. - Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles et remboursés dans le commerce, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité. - Obtention du consentement éclairé par écrit. - Homme âgé de ≥ 18 ans. - Adénocarcinome de la prostate confirmé histologiquement ou cytologiquement. - Le patient a un cancer de la prostate hormonosensible métastatique comme l'atteste une scintigraphie osseuse positive ou un scanner ou une IRM. Les patients dont la propagation de la maladie est limitée aux ganglions lymphatiques pelviens régionaux (N1, au-dessous de la bifurcation aortique) ne sont pas éligibles. - Le patient doit être éligible pour un traitement avec ADT et docetaxel. - Valeurs de dépistage de l'alanine aminotransférase sérique et/ou de l'aspartate transaminase $\leq 1,5$ x limite supérieure de la normale (LSN), bilirubine totale \leq LSN, créatinine $\leq 2,0$ x LSN. <p><u>Critères d'exclusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le patient est hypersensible à la substance active, la classe de la substance active ou les excipients.

	<ul style="list-style-type: none"> - Le patient a déjà été traité par d'autres anti-androgènes de deuxième génération. - Hypertension non contrôlée indiquée par une pression artérielle systolique (TA) au repos \geq 160 mmHg ou une TA diastolique \geq 100 mmHg malgré une prise en charge médicale. - Le patient présente un tableau (notamment un antécédent médical, un état physique actuel) faisant que sa participation ne serait pas dans son intérêt, de l'avis du médecin.
Durée	<p>Le MNP sera actif de son établissement jusqu'à la fin de la procédure de remboursement (quelle qu'en soit l'issue) à condition qu'il demeure un besoin médical non satisfait.</p> <p>À la fin du programme, les patients inclus dans celui-ci devront passer au conditionnement disponible dans le commerce.</p> <p>Une fois le programme terminé, Bayer continuera à fournir gratuitement le produit aux patients inclus s'ils ne rencontrent pas les critères de remboursement, ou si les négociations de remboursement ont échoué.</p> <p>Il convient de noter que les modalités d'un programme peuvent être adaptées à la demande des autorités compétentes à tout moment, par ex. au cas où des données scientifiques nécessiteraient un tel changement.</p> <p>Le programme sera évalué régulièrement par Bayer, qui a le droit de l'arrêter à tout moment.</p>
Conditions de distribution	<p>Darolutamide sera mis à disposition par Bayer SA-NV après réception de la confirmation de l'éligibilité du patient en vertu des critères d'inclusion/exclusion de ce programme, et de l'avis positif du médecin responsable quant à l'admissibilité du patient, et sur demande individuelle du médecin traitant et remise des documents requis dûment complétés par ce médecin traitant.</p> <p>Sur demande du médecin traitant et consentement du patient, le médecin responsable évaluera l'éligibilité du patient pour le programme, vérifiera si une étude clinique en cours pourrait convenir au patient, et remettra la décision (approbation ou réjection) endéans les 5 jours ouvrables. L'initiation et la conduite du traitement par darolutamide chez un patient particulier relèveront de l'entière et seule responsabilité du médecin traitant. Dans le cadre de ce programme et de la procédure de suivi, le médecin traitant doit être un urologue, oncologue médicale ou radiothérapeute.</p> <p>Le médicament sera délivré à la pharmacie de l'hôpital où le médecin traitant travaille dans les 5 jours ouvrables après l'approbation d'une demande initiale ou d'une demande de renouvellement.</p> <p>Les patients n'auront accès au médicament qu'à l'hôpital où le médecin traitant travaille.</p>

<p>Responsable</p>	<p>Médecin responsable : Dr. Hans Vandenberghe Bayer SA-NV, Jan Mommaertsiaan 14; 1831 Diegem</p> <p>Personne de contact : Raphaël Bierlaire Bayer SA-NV, Jan Mommaertsiaan 14; 1831 Diegem +32 479 99 49 15 raphael.bierlaire@bayer.com</p>															
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament non utilisé doit être retourné à Bayer ou éliminé dans une infrastructure appropriée le plus rapidement possible après la sortie du patient du programme. Un médicament attribué à un patient déterminé dans le cadre de ce programme ne peut être utilisé que pour ce patient particulier.</p>															
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Une liste des effets indésirables attendus chez les patients atteints de mHSPC est présentée ci-dessous.</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients atteints de mHSPC recevant du darolutamide en association avec du docétaxel sont les éruptions cutanées (16,6%) et l'hypertension (13,8%).</p> <p>Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de mHSPC traités par le darolutamide en association au docétaxel sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Les effets indésirables sont catégorisés par classe de système d'organes. Ils sont regroupés par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; 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 ($< 1/10\ 000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p> <p>Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les patients mHSPC dans le cadre de l'étude ARASENS^{a,b}</p> <table border="1" data-bbox="564 1568 1501 1848"> <thead> <tr> <th>Classe de système d'organes (MedDRA)</th> <th>Très fréquent</th> <th>Fréquent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections vasculaires</td> <td>Hypertension^c</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> <td>Éruption cutanée^{d,e}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</td> <td></td> <td>Fractures</td> </tr> <tr> <td>Affections des organes de reproduction et du sein</td> <td></td> <td>Gynécomastie</td> </tr> </tbody> </table>	Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent	Affections vasculaires	Hypertension ^c		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^{d,e}		Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Fractures	Affections des organes de reproduction et du sein		Gynécomastie
Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent														
Affections vasculaires	Hypertension ^c															
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^{d,e}															
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Fractures														
Affections des organes de reproduction et du sein		Gynécomastie														

Investigations ^f	Diminution du nombre de neutrophiles Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	
<p>^a La durée médiane d'exposition était de 41,0 mois (intervalle : 0,1 à 56,5 mois) chez les patients traités par darolutamide+docétaxel et de 16,7 mois (intervalle : 0,3 à 55,8 mois) chez les patients traités par placebo+docétaxel.</p> <p>^b L'incidence des effets indésirables peut ne pas être attribuable au darolutamide seul, mais peut contenir des contributions d'autres médicaments utilisés en association.</p> <p>^c Inclut l'hypertension, l'augmentation de la tension artérielle, l'urgence hypertensive.</p> <p>^d Inclut éruption cutanée, éruption médicamenteuse, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, éruption vésiculeuse, érythème, dermatite.</p> <p>^e L'incidence était la plus élevée au cours des 6 premiers mois de traitement.</p> <p>^f Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE), version 4.03. L'incidence est basée sur les valeurs rapportées en tant qu'anomalies de laboratoire.</p>		
<p><u>Description de certains effets indésirables</u></p>		
<p><i>Élévations des transaminases hépatiques</i></p> <p>Des cas d'atteintes hépatiques médicamenteuses idiosyncratiques avec des augmentations de grade 3 et 4 de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) à ≥ 5 et ≥ 20 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportés dans des études cliniques sur le darolutamide dont un cas d'augmentation des transaminases avec une augmentation simultanée de la bilirubine totale à 3 x LSN. Le délai d'apparition de ces effets était compris entre 1 mois à 10,5 mois après le l'instauration du traitement par le darolutamide. Les élévations de l'ALAT et de l'ASAT étaient réversibles à l'arrêt du darolutamide.</p>		
<p><i>Hypertension</i></p> <p>Dans l'étude ARASENS une hypertension a été rapportée chez 13,8% des patients traités par darolutamide+docétaxel et chez 9,4% des patients traités par placebo+docétaxel.</p> <p>Une hypertension de grade 3 a été rapportée chez 6,4 % des patients traités par darolutamide+docétaxel contre 3,5 % des patients traités par placebo+docétaxel. Un patient avec hypertension de grade 4 a été rapporté dans chaque bras de traitement.</p> <p>Un cas d'hypertension de grade 5 avec artériosclérose de grade 5 a été rapporté dans le bras darolutamide+docétaxel. Ce patient avait un long historique d'hypertension et de tabagisme et le cas est survenu plus de 3 ans après le début du traitement par le darolutamide. Des événements d'hypertension ont été rapportés plus fréquemment chez les patients sans antécédents médicaux d'hypertension dans les deux bras de traitement.</p>		
<p><i>Fractures</i></p> <p>Des fractures sont survenues chez 7,5 % des patients ayant reçu le darolutamide+docetaxel et chez 5,1 % des patients ayant reçu le placebo+docétaxel.</p>		
<p><i>Neutrophiles diminués</i></p> <p>Une anomalie biologique de type diminution du nombre de neutrophiles a été</p>		

rapportée chez 50,6 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel et chez 45,5 % des patients ayant reçu le placebo+docétaxel. Une diminution du nombre de neutrophiles de grade 3 et 4 a été rapportée chez 34,4 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel et chez 31,4 % des patients ayant reçu le placebo+docétaxel. Dans les deux bras de traitement, l'incidence des neutrophiles diminués et les neutropénies était plus élevée au cours des premiers mois de traitement, ensuite l'incidence et la gravité des événements ont diminué.

Bilirubine sanguine augmentée

Une augmentation de la bilirubine a été signalée comme une anomalie biologique chez 19,6 % des patients traités par darolutamide+docétaxel et chez 10 % des patients traités par placebo+docétaxel. Les épisodes étaient principalement d'intensité de grade 1 ou 2. Des augmentations de la bilirubine de grade 3 et de grade 4 ont été rapportées chez 0,5 % des patients traités par darolutamide+docétaxel et chez 0,3 % des patients traités par placebo+docétaxel.

ALAT et ASAT augmentées

Une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) a été rapportée comme une anomalie biologique chez 42,3 % des patients traités par darolutamide+docétaxel et chez 38 % des patients traités par placebo+docétaxel. Une élévation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) a été rapportée en tant qu'anomalie biologiques chez 43,9 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel, et chez 39,3 % des patients ayant reçu le placebo+docétaxel. Les élévations de l'ALAT et de l'ASAT ont été majoritairement de grade 1. Une élévation de l'ALAT de grade 3 et de grade 4 a été rapportée chez 3,7 % des patients traités par darolutamide+docétaxel, et chez 3,0 % des patients traités par placebo+docétaxel. Une élévation de l'ASAT de grade 3 et de grade 4 a été rapportée chez 3,6 % des patients ayant reçu le darolutamide+docétaxel, et chez 2,3 % et des patients ayant reçu le placebo+docétaxel.

Le médecin traitant s'engage à transmettre tous les effets indésirables (sérieux ou non sérieux) à Bayer Drug Safety endéans les 24h suivant la réception des informations.

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

Samengevatte informatie_Nederlands

<p>Naam geneesmiddel</p>	<p>Nubeqa®</p>
<p>Naam actieve substantie</p>	<p>Darolutamide</p>
<p>Indicatie en gebruiksvoorwaarden</p>	<p>Geïndiceerd voor gebruik bij volwassen mannen voor de behandeling van gemetastaseerde hormoonsensitieve prostaatkanker (mHSPC) in combinatie met ADT en docetaxel.</p> <p>De aanbevolen dosis is 600 mg darolutamide (twee tabletten van 300 mg) die tweemaal daags moet worden ingenomen, wat overeenkomt met een totale dagelijkse dosis van 1200 mg.</p> <p>De tabletten dienen in hun geheel met voedsel te worden ingenomen.</p> <p>Bij patiënten die niet chirurgisch zijn gecastreerd, moet de chemische castratie tijdens de behandeling worden voorgezet met een luteïniserende hormoon-releasing hormoon (LHRH)-analoog.</p>
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - De patiënt komt niet in aanmerking voor inclusie in een klinische studie met darolutamide en/of een klinische studie naar gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker die in België loopt. - De patiënt komt niet in aanmerking voor een behandeling of kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met de verkrijgbare alternatieve behandelingen die terugbetaald worden voor patiënten met gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege werkzaamheids- en/of veiligheidsproblemen. - De geïnformeerde toestemming van de patiënt werd verkegen. - De patiënt is een volwassen man (18 jaar of ouder). - De patiënt heeft prostaatkanker, histologisch of cytologisch bevestigd als adenocarcinoom van de prostaat. - De gemetastaseerde ziekte werd gedocumenteerd door een positieve botscan of op CT- of MRI-scan. Patiënten bij wie de uitzaaiing beperkt is tot regionale lymfeklieren (N1, onder de aortabifurcatie) komen niet in aanmerking. - De patiënt komt in aanmerking voor een behandeling met androgeendeprivatietherapie (ADT) en docetaxel. - Screeningswaarden van serum alanineaminotransferase en/of aspartaattransaminase $\leq 1,5$ x bovengrens van normaal (ULN), totaal bilirubine \leqULN, creatinine $\leq 2,0$ x ULN.

	<p><u>Exclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gekende overgevoeligheid voor het geneesmiddel, de klasse van het geneesmiddel of de hulpstoffen ervan. - Eerdere behandeling met andere antiandrogenen van de tweede generatie. - Ongecontroleerde hypertensie aangetoond door een systolische bloeddruk in rust ≥ 160 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg ondanks medische behandeling. - De patiënt heeft een conditie (zoals een medische voorgeschiedenis, een huidige fysieke aandoening) waardoor zijn deelname niet in zijn belang zou zijn, zoals beoordeeld door de arts.
Looptijd	<p>Het MNP loopt vanaf de goedkeuring van het MNP totdat de terugbetalingsprocedure is beëindigd (ongeacht de uitkomst), op voorwaarde dat er een onvervulde medische nood is.</p> <p>Op het moment dat het programma afloopt, dienen patiënten die in het programma zijn opgenomen over te stappen op het in de handel verkrijgbare geneesmiddel.</p> <p>Wanneer het programma stopt, zal Bayer het product gratis blijven verstrekken aan de geïnccludeerde patiënten wanneer deze patiënten niet voldoen aan de terugbetalingscriteria, of als de onderhandelingen over de terugbetaling een negatieve uitkomst hebben.</p> <p>Merk op dat de modaliteiten van een programma op elk moment kunnen worden aangepast op verzoek van de bevoegde autoriteiten, b.v. in het geval wetenschappelijke gegevens een dergelijke wijziging noodzakelijk maken.</p> <p>Het programma zal op regelmatige basis worden geëvalueerd door Bayer, die het recht heeft om het programma op elk moment te beëindigen.</p>
Distributievooraarden	<p>Darolutamide zal alleen ter beschikking worden gesteld door Bayer SA-NV na ontvangst van de bevestiging van de geschiktheid van de patiënt conform de inclusie/exclusiecriteria en zodra de verantwoordelijke arts een positief advies geeft over de toelaatbaarheid van de patiënt na het individuele verzoek van de behandelende arts en het vervolledigen van de gevraagde documenten door deze behandelende arts.</p>

	<p>Op verzoek van de behandelende arts en met de toestemming van de patiënt, zal de verantwoordelijke arts van Bayer de geschiktheid van de patiënt evalueren, lopende klinische studies controleren waarvoor de patiënt in aanmerking zou kunnen komen, en binnen de 5 werkdagen reageren (met een goedkeuring of afwijzing). Het starten en de uitvoering van de behandeling met darolutamide bij een patiënt vallen louter en alleen onder de verantwoordelijkheid van de behandelende arts. In dit programma en tijdens de follow-up procedure dient de behandelende arts een uroloog, medisch oncoloog of radiotherapeut te zijn.</p> <p>Het geneesmiddel zal na goedkeuring van een eerste verzoek of een verzoek tot hernieuwing worden afgeleverd binnen de 5 werkdagen in de apotheek van het ziekenhuis waar de behandelende arts werkt.</p> <p>De patiënten zullen het geneesmiddel alleen kunnen verkrijgen in het ziekenhuis waar de behandelende arts werkt.</p>
Verantwoordelijke	<p>Verantwoordelijke arts: Dr. Hans Vandenberghe Bayer SA-NV, Jan Mommaertslaan 14; 1831 Diegem</p> <p>Contactpersoon: Raphaël Bierlaire Bayer SA-NV, Jan Mommaertslaan 14; 1831 Diegem +32 479 99 49 15 raphael.bierlaire@bayer.com</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Ongebruikte medicatie moet naar Bayer worden teruggestuurd of op een geschikte plaats worden vernietigd zodra het medisch noodprogramma voor de patiënt in kwestie is stopgezet. De medicatie die is afgeleverd voor een individuele patiënt in de context van dit MNP kan alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.</p>
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>Hieronder kunt u een lijst met verwachte bijwerkingen in mHSPC terugvinden.</p> <p>De meest frequent waargenomen bijwerkingen bij patiënten met mHSPC die darolutamide in combinatie met docetaxel kregen, zijn huiduitslag (16,6%) en hypertensie (13,8%).</p> <p>De bijwerkingen die zijn waargenomen bij patiënten met mHSPC, die werden behandeld met darolutamide in combinatie met docetaxel, staan vermeld in tabel 1 hieronder. Bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse. Ze zijn gegroepeerd op basis van hun frequentie. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis 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). Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt op afnemende ernst.</p>

Tabel 1. Bijwerkingen gerapporteerd bij mHSPC patiënten in de ARASENS studie^{a,b}

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak
Vasculaire aandoeningen	Hypertensie ^c	
Huid-en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag ^{d, e}	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Fracturen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Gynaecomastie
Onderzoeken ^f	Neutrofielentelling verlaagd Verhoogd bloedbilirubine ALAT verhoogd ASAT verhoogd	

^a De mediane blootstellingsduur was 41,0 maanden (spreiding: 0,1 tot 56,5 maanden) bij patiënten behandeld met darolutamide+docetaxel en 16,7 maanden (spreiding: 0,3 tot 55,8 maanden) bij patiënten behandeld met placebo+docetaxel.

^b De incidentie van bijwerkingen is mogelijk niet toe te schrijven aan de behandeling met darolutamide alleen, maar kan ook veroorzaakt worden door geneesmiddelen die in combinatie worden gebruikt.

^c Omvat hypertensie, een verhoogde bloeddruk, een hypertensief noodgeval.

^d Omvat huiduitslag, uitslag t.g.v. geneesmiddelengebruik, erythematuze uitslag, folliculaire uitslag, maculaire uitslag, maculopapulaire uitslag, papulaire uitslag, jeukende uitslag, pustuleuze uitslag, vesiculaire uitslag, erytheem en dermatitis.

^e De incidentie was het hoogst tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling.

^f Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. De incidentie is gebaseerd op waarden die zijn gerapporteerd als laboratoriumafwijkingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verhoogde levertransaminase

Er zijn in klinische studies met darolutamide gevallen gemeld van door het geneesmiddel geïnduceerde idiosyncratische leverschade van graad 3 en 4 met verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) tot ≥ 5 en ≥ 20 x bovengrens van normaal (ULN), waaronder 1 geval van verhoogde transaminasen samen met een gelijktijdige toename van het totale bilirubine tot 3 x ULN. De tijd tot aanvang varieerde van 1 maand tot 10,5 maanden na de start van darolutamide. De verhogingen van ALAT en ASAT waren reversibel na stopzetting van darolutamide.

Hypertensie

In de ARASENS studie werd hypertensie gerapporteerd bij 13,8% van de patiënten die behandeld werden met darolutamide+docetaxel en 9,4% van de patiënten die behandeld werden met placebo+docetaxel.

Graad 3 hypertensie werd gemeld bij 6,4% van de patiënten behandeld met darolutamide+docetaxel vergeleken met 3,5% van de patiënten behandeld met placebo+docetaxel. Eén patiënt had graad 4 hypertensie in elke behandelarm.

Eén geval werd gemeld als graad 5 hypertensie met graad 5 arteriosclerose in de darolutamide+docetaxel-arm. Deze patiënt had een lange voorgeschiedenis van hypertensie en roken en het geval deed zich meer dan 3 jaar na aanvang van de behandeling met darolutamide voor.

In beide behandelarmen werden voorvallen van hypertensie vaker gemeld bij patiënten zonder medische voorgeschiedenis van hypertensie.

Fracturen

Fracturen deden zich voor bij 7,5% van de patiënten die met darolutamide + docetaxel werden behandeld en bij 5,1% van de patiënten die met placebo + docetaxel werden behandeld.

Neutrofielentelling verlaagd

Een verlaagde neutrofielentelling werd gemeld als laboratoriumafwijking bij 50,6% van de patiënten die met darolutamide + docetaxel werden behandeld en bij 45,5% van de patiënten die met placebo + docetaxel werden behandeld. Een daling van het aantal neutrofielen van graad 3 en 4 werd gemeld bij 34,4% van de patiënten die werden behandeld met darolutamide + docetaxel en bij 31,4% van de patiënten die werden behandeld met placebo + docetaxel. In beide behandelarmen was de incidentie van een verlaagde neutrofielentelling en neutropenie het hoogst tijdens de eerste maanden van de behandeling, waarna de incidentie en ernst van de voorvallen afnamen.

Bloedbilirubine verhoogd

Verhoogde bilirubine werd gerapporteerd als een laboratoriumafwijking bij 19,6% van de patiënten die werden behandeld met darolutamide+docetaxel en bij 10% van de patiënten die werden behandeld met placebo+docetaxel. De episodes waren overwegend van een intensiteit van graad 1 of 2. Verhoogde bilirubine van graad 3 en graad 4 werd gemeld bij 0,5% van de patiënten behandeld met darolutamide+docetaxel en bij 0,3% van de patiënten behandeld met placebo+docetaxel.

ALAT en ASAT verhoogd

Verhoogde alanineaminotransferase (ALAT) in het bloed werden gerapporteerd als een laboratoriumafwijking bij respectievelijk 42,3% van de patiënten die werden behandeld met darolutamide+docetaxel en bij 38% van de patiënten die werden behandeld met placebo+docetaxel. Verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT) werd gemeld als een laboratoriumafwijking bij 43,9% van de patiënten die met darolutamide + docetaxel werden behandeld en bij 39,3% van de patiënten die met placebo + docetaxel werden behandeld. ALAT- en ASAT-verhogingen waren overwegend van graad 1 intensiteit. Graad 3 en 4 verhoogde ALAT werd gemeld bij 3,7% van de patiënten behandeld met darolutamide + docetaxel en bij 3,0% van de patiënten behandeld met placebo + docetaxel. Verhoogde ASAT graad 3 en 4 werd gemeld bij 3,6% van de patiënten behandeld met darolutamide + docetaxel en bij 2,3% van de patiënten behandeld met placebo + docetaxel.

De behandelende arts moet alle bijwerkingen (ernstig of niet-ernstig) binnen de 24 uur nadat hij hiervan op de hoogte werd gesteld, melden aan Bayer Drug Safety.

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