

[Summarized Information English](#)

[Informations résumées Français](#)

[Samengevatte informatie Nederlands](#)

## Summarized information\_English

Product Name	TAGRISSO® 40 mg film-coated tablets TAGRISSO® 80 mg film-coated tablets
Active substance	Osimertinib
Indication and conditions of use	<p><u>Indication:</u></p> <p>For the treatment of adult patients with locally advanced, unresectable NSCLC whose tumours have EGFR exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations and whose disease has not progressed during or following platinum-based chemoradiation therapy.</p> <p><u>Conditions of use:</u></p> <p>Tagrisso® (Osimertinib) is available as 40 mg and 80 mg film-coated tablets. The recommended dose is 80 mg Osimertinib once a day.</p> <p>Dosing interruption and/or dose reduction may be required based on individual safety and tolerability. If dose reduction is necessary, then the dose should be reduced to 40 mg taken once daily.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The patient is not eligible for a clinical trial running with TAGRISSO® (Osimertinib) or another investigational medicinal product (IMP) in the MNP indication.</li> <li>- The patient is not eligible for treatment or cannot be adequately treated according to clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues, with an alternative pharmaceutical therapy that is commercially available in Belgium AND that is reimbursed for the MNP indication.</li> <li>- Male and female patient must be aged at least 18 years.</li> <li>- Patients with histologically documented NSCLC of predominately non-squamous pathology who present with locally advanced, unresectable (Stage III) disease (according to Version 8 of the IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology).</li> <li>- The tumor harbors one of the two common EGFR mutations know to be associated with EGFR-TKI sensitivity (Ex19del, L858R), either alone or in combination with other EGFR mutations. When considering the use of TAGRISSO® (Osimertinib) in patients with locally advanced, unresectable NSCLC and whose disease has not progressed during or following platinum-based chemoradiation therapy, EGFR mutation positive status (exon 19 deletions or exon 21 [L858R] substitution mutations) indicates treatment eligibility. A validated test should be performed in a clinical laboratory using tumour tissue DNA from a biopsy specimen.</li> <li>- Patients must not have had disease progression during or following definitive platinum-based, chemoradiation therapy.</li> <li>- Patients must have received an appropriate definitive platinum-based CCRT or SCRT regimen as per local standard, which must be completed ≤ 6 weeks prior to inclusion into the MNP.</li> <li>- World Health Organization (WHO) performance status of 0 or 1.</li> <li>- Life expectancy &gt;12 weeks.</li> <li>- Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving TAGRISSO® (Osimertinib). Patients should be advised to use effective contraception for the following periods after completion of treatment with this medicinal product: at least 2 months for females and 4 months for males. A risk for decreased exposure of hormonal contraceptives cannot be excluded.</li> </ul>

	<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mixed small cell and NSCLC histology</li> <li>- History of ILD prior to chemoradiation</li> <li>- Symptomatic pneumonitis following chemoradiation.</li> <li>- Any unresolved toxicity CTCAE &gt; Grade 2 from the prior chemoradiation therapy. Patients with irreversible toxicity that is not reasonably expected to be exacerbated by Osimertinib may be included (e.g. hearing loss) at the discretion of the treating physician.</li> <li>- Any of the following cardiac criteria:       <ul style="list-style-type: none"> <li>o Mean resting QTc &gt;470 msec, obtained from 3 ECGs</li> <li>o Any clinically important abnormalities in rhythm, conduction, or morphology of resting ECG, e.g., complete left bundle branch block, third-degree heart block, second-degree heart block.</li> <li>o Patient with any factors that increase the risk of QTc prolongation or risk of arrhythmic events such as electrolyte abnormalities including*:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Serum/plasma potassium &lt;lower limit of normal (LLN)</li> <li>▪ Serum/plasma magnesium &lt;LLN</li> <li>▪ Serum/plasma calcium &lt;LLN</li> <li>▪ Heart failure, congenital long QT syndrome (CLQTS), family history of long QT syndrome, or unexplained sudden death under 40 years of age in first-degree relatives or any concomitant medication known to prolong the QT interval and cause Torsades de Pointes (TdP).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>(* Correction of electrolyte abnormalities to within normal ranges should be performed before inclusion into the MNP.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inadequate bone marrow reserve or organ function, as demonstrated by any of the following laboratory values:       <ul style="list-style-type: none"> <li>o Absolute neutrophil count &lt;1.5 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>o Platelet count &lt;100 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>o Hemoglobin &lt;90 g/L</li> <li>o Alanine aminotransferase (ALT) &gt;2.5x the upper limit of normal (ULN)</li> <li>o Aspartate aminotransferase (AST) &gt;2.5x ULN</li> <li>o Total bilirubin (TBL) &gt;1.5x ULN or &gt;3x ULN in the presence of documented Gilbert's Syndrome (unconjugated hyperbilirubinemia)</li> <li>o Creatinine &gt;1.5x ULN concurrent with creatinine clearance &lt;30 mL/min (measured or calculated by Cockcroft and Gault equation); confirmation of creatinine clearance is only required when creatinine is &gt;1.5xULN</li> </ul> </li> <li>- Any evidence of severe or uncontrolled systemic diseases, including uncontrolled hypertension and active bleeding diatheses, which in the treating physician's opinion makes it undesirable for the patient to participate in the MNP or which would jeopardise compliance with the protocol. Active infection including hepatitis B virus (HBV), hepatitis C and human immunodeficiency virus (HIV). Active infection will include any patients receiving treatment for infection. Participants with a resolved or chronic HBV infection are eligible if they are:       <ul style="list-style-type: none"> <li>o Negative for HBsAg and positive for hepatitis B core antibody [anti-HBc IgG]; or</li> <li>o Positive for HBsAg, negative for HBeAg but for &gt;6 months have had transaminases levels below ULN and HBV deoxyribonucleic acid (DNA) levels below 2000 IU/mL (i.e., are in an inactive carrier state).</li> </ul> </li> <li>- Refractory nausea and vomiting, chronic gastrointestinal diseases, inability to swallow the formulated product, or previous significant</li> </ul>
--	---

	<p>bowel resection that would preclude adequate absorption of osimertinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prior treatment with any chemotherapy, radiation therapy, immunotherapy or investigational agents for NSCLC outside of that received in the definitive setting for Stage III disease (chemotherapy and radiotherapy in SCRT and CCRT regimens is allowed for treatment of Stage III disease). Prior surgical resection (i.e., Stage I, II or III) is permitted.</li> <li>- Prior treatment with EGFR-TKI therapy.</li> <li>- Major surgery as defined by the treating physician within 4 weeks of the first dose of Osimertinib.</li> <li>- Patients currently receiving (unable to stop use prior to receiving the first dose of Osimertinib) medications or herbal supplements known to be strong inducers of cytochrome P (CYP)3A4 (at least 3 weeks prior to receiving the first dose of Osimertinib). All patients must try to avoid concomitant use of any medications, herbal supplements and/or ingestion of foods with known inducer effects on CYP3A4.</li> <li>- Participation in a clinical study with an investigational product administered in the 4 weeks prior to inclusion into the MNP. Patients in the follow-up period of an interventional study are permitted.</li> <li>- Judgment by the treating physician that the patient should not participate in the MNP if the patient is unlikely to comply with its procedures, restrictions and requirements.</li> <li>- For female patients only- currently pregnant (confirmed with positive pregnancy test) or breast-feeding.</li> <li>- Contraindication to MRI, including but not limited to, claustrophobia, pace makers, metal implants, intracranial surgical clips and metal foreign bodies.</li> <li>- History of hypersensitive to active or inactive excipients of osimertinib or drugs with a similar chemical structure or class to osimertinib.</li> </ul>
<p>Duration of the program</p>	<p>The MNP will run from FAMPH approval of the MNP and from establishing the MNP until one of the following criteria is met (whichever comes first), provided there is an unmet medical need:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The product is commercially available and reimbursed in Belgium in the envisaged indication or the reimbursement procedure has ended (regardless of the outcome) or withdrawn.</li> <li>• Newly emerged scientific data become available (e.g. significantly changing the benefit/risk ratio).</li> </ul> <p>AstraZeneca has the right to review the inclusion of new patients whenever there are problems with product availability. The change in the inclusion of new patients to the program will only be possible via an amendment of the program.</p> <p>The program will be reviewed regularly by AstraZeneca, who has the right to stop the program at any time (e.g. in the light of newly emerged scientific data).</p> <p>At the time the program ends patients participating in the program must switch to the commercially available and reimbursed medicinal product. However, as long as the medicinal product is not commercially available and reimbursed in Belgium for the indication of the program, the applicant shall continue to provide for free the medicinal product to those patients that were already included in the program, according to the modalities of the closed program unless decided otherwise by the competent authority for scientific reasons.</p> <p>Of note, the modalities of a program can be adapted upon request from the competent authorities at any time e.g. in case scientific data would necessitate such change.</p> <p>The applicant should notify the FAMHP on any regulatory decision/outcome with regard to the marketing authorisation status of the indication relevant to the MNP.</p>

	<p>In case the review constitutes a substantial change, an amendment to the protocol will be submitted.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The treating physician checks ongoing clinical trials that could be suitable for the patients and checks the inclusion and exclusion criteria of the MNP.</li> <li>- The treating physician submits a motivated request to the responsible physician via the responsible of the program, by completing Physician Declaration Form provided by AstraZeneca, in written or electronic, to supply TAGRISSO® (Osimertinib) for an individual patient. This completed Physician Declaration Form should be send to <a href="mailto:Vincent.vanheule@astrazeneca.com">Vincent.vanheule@astrazeneca.com</a>.</li> <li>- The responsible physician verifies the inclusion/exclusion criteria and the treating physician’s motivation for enrolling the patient and provides an answer to the treating physician within 5 working days via the responsible of the program.</li> <li>- In case of a positive opinion, the responsible physician sends his/her agreement to the responsible of the program who will make TAGRISSO® (Osimertinib) available to the patient through the hospital pharmacist within 7-10 working days as from the day of receipt of the completed and signed physician declaration form by the treating physician.</li> <li>- A patient identifier will be given to the enrolled patient: MNP_osimertinib_[center number]_[patient number]. This patient identifier needs to be used for all communication and AE reporting.</li> <li>- TAGRISSO® (Osimertinib) will be delivered for a treatment duration of 2 months (2 packs TAGRISSO® 80 mg).</li> <li>- In case the patient is not showing progression under the treatment and is still benefiting, a prolongation of the treatment can be requested. The Prolongation of Treatment Request Form for subsequent delivery of TAGRISSO® (Osimertinib) must be sent to the responsible of the program via <a href="mailto:Vincent.vanheule@astrazeneca.com">Vincent.vanheule@astrazeneca.com</a>. TAGRISSO® (Osimertinib) will be again be made available to the patient through the hospital pharmacist within a maximum of 10 working days as from the day of receipt of the completed and signed Prolongation of Treatment Request Form by the treating physician. TAGRISSO® (Osimertinib) will be delivered for a treatment duration of 2 months. This procedure is repeated until disease progression or unacceptable toxicity. Both the patient and the treating physician are able to withdrawn from the program at any time.</li> </ul> <p>TAGRISSO® (Osimertinib) provided for an individual patient request under the MNP should be used for that specific patient only. If a patient is withdrawn from the program, this is notified to AstraZeneca by completing and sending the Discontinuation of Treatment Form. If the withdrawal is due to safety issues, the information needs to be sent to the Patient Safety Unit of AstraZeneca as soon as possible (refer to safety reporting procedure in Section 12 of the protocol).</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p><u>Responsible of the program</u>  AstraZeneca n.v./s.a.  Alfons Gossetlaan 40 bus 201  1702 Groot-Bijgaarden  +32 (0)472 58 05 34  <a href="mailto:Vincent.vanheule@astrazeneca.com">Vincent.vanheule@astrazeneca.com</a></p> <p><u>Responsible physician of the program</u>  Dr. Nik De Bruyn  Alfons Gossetlaan 40 bus 201  1702 Groot-Bijgaarden</p>

	<p>+32 (0)477 05 85 68  <a href="mailto:nik.debruyne@astrazeneca.com">nik.debruyne@astrazeneca.com</a></p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>All unused medication should be returned to AstraZeneca or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the MNP. Medication provided for an individual patient request under the MNP should be used for that specific patient only.</p>
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p><b>Serious side effects</b></p> <p>Tell your doctor straight away if you notice the following serious side effects:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudden difficulty in breathing together with a cough or fever - this may be a sign of inflamed lungs (a condition called 'interstitial lung disease'). Most cases can be treated but some cases have been fatal. Your doctor may wish to stop TAGRISSO if you get this side effect. This side effect is common: it may affect up to 1 in 10 people.</li> <li>• Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, which can appear as reddish target-like macules or circular patches often with central blisters on the trunk, skin peeling, ulcers of mouth, throat, nose, genitals and eyes and be preceded by fever and flu-like symptoms. Stevens-Johnson syndrome is rare: it may affect up to 1 in 1000 people. The frequency of toxic epidermal necrolysis cannot be determined as cases have only been reported since marketing TAGRISSO.</li> <li>• Changes in the electrical activity in the heart (QTc prolongation) such as rapid or irregular heartbeats, dizziness, light-headedness, chest discomfort, shortness of breath and fainting. This side effect is common: it may affect up to 1 in 10 people.</li> <li>• If you develop watery eyes, sensitivity to light, eye pain, eye redness, or vision changes. This side effect is uncommon: it may affect up to 1 in 100 people.</li> <li>• A blood disorder called aplastic anaemia, when bone marrow stops producing new blood cells – signs suggestive of this blood disorder may include persistent fever, bruising or bleeding more easily, increased tiredness and a decrease in your ability to fight infection. This side effect is rare: it may affect up to 1 in 1000 people.</li> <li>• A condition in which the heart does not pump enough blood out of the heart in one beat as well as it should which could result in shortness of breath, tiredness and ankle swelling (suggestive of heart failure or left ventricular ejection fraction decreased).</li> </ul> <p>Tell your doctor straight away if you notice the serious side effects listed above.</p> <p><b>Other side effects</b></p> <p><b>Very common</b> (may affect more than 1 in 10 people)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhoea - this may come and go during treatment. Tell your doctor if your diarrhoea does not go away or becomes severe.</li> <li>• Itchy skin (pruritus) - Using moisturisers regularly on your skin can help with this.</li> <li>• Skin and nail problems - signs may include pain, itching, dry skin, rash, redness around the fingernails. This is more likely in areas exposed to the sun. Using moisturisers regularly on your skin and nails can help with this. Tell your doctor if your skin or nail problems get worse.</li> <li>• Stomatitis - inflammation of the inner lining of the mouth or ulcers forming in the mouth.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Loss of appetite.</li> </ul> <p><b>Common</b> (may affect up to 1 in 10 people)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflammation of the lungs caused by radiation therapy to the chest (Radiation Pneumonitis).</li> <li>• Nose bleed (epistaxis).</li> <li>• Hair thinning (alopecia).</li> <li>• Hives (urticaria) - itchy, raised patches anywhere on the skin, which may be pink or red and round in shape. Tell your doctor if you notice this side effect.</li> <li>• Hand-foot syndrome – this may include redness, swelling, tingling or burning sensation with cracking of the skin on the palms of hands and/or soles of feet.</li> <li>• Increase of a substance in the blood called creatinine (produced by your body and removed by the kidney).</li> <li>• Increase of a substance in the blood called creatine phosphokinase (an enzyme released into the blood when muscle is damaged).</li> <li>• Reduction in the number of white blood cells (leukocytes, lymphocytes or neutrophils).</li> <li>• Reduction in the number of platelets in the blood.</li> </ul> <p><b>Uncommon</b> (may affect up to 1 in 100 people)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Target lesions, which are skin reactions that look like rings (suggestive of Erythema multiforme).</li> <li>• Inflammation of the blood vessels in the skin. This may give the appearance of bruising or redness of the skin that does not fade in colour when pressed (non-blanching).</li> <li>• Inflammation of the muscle which may result in muscle pain or weakness.</li> <li>• Skin greying or darkening (hyperpigmentation).</li> </ul> <p>The following side effects have been reported in a clinical trial with patients receiving TAGRISSO in combination with pemetrexed and a platinum-containing chemotherapy:</p> <p><b>Very common</b> (may affect more than 1 in 10 people)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhoea - this may come and go during treatment. Tell your doctor if your diarrhoea does not go away or becomes severe.</li> <li>• Skin and nail problems - signs may include pain, itching, dry skin, rash, redness around the fingernails. This is more likely in areas exposed to the sun. Using moisturisers regularly on your skin and nails can help with this. Tell your doctor if your skin or nail problems get worse.</li> <li>• Stomatitis - inflammation of the inner lining of the mouth or ulcers forming in the mouth.</li> <li>• Loss of appetite.</li> <li>• Reduction in the number of white blood cells (leukocytes, lymphocytes or neutrophils).</li> <li>• Reduction in the number of platelets in the blood.</li> <li>• Increase of a substance in the blood called creatinine (produced by your body and removed by the kidney).</li> </ul> <p><b>Common</b> (may affect up to 1 in 10 people)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nose bleed (epistaxis).</li> <li>• Itchy skin (pruritus) - Using moisturisers regularly on your skin can help with this.</li> <li>• Hair thinning (alopecia).</li> <li>• Target lesions, which are skin reactions that look like rings (suggestive of Erythema multiforme).</li> </ul>
--	---

- Hives (urticaria) - itchy, raised patches anywhere on the skin, which may be pink or red and round in shape. Tell your doctor if you notice this side effect.
- Skin greying or darkening (hyperpigmentation).
- Hand-foot syndrome - this may include redness, swelling, tingling or burning sensation with cracking of the skin on the palms of hands and/or soles of feet.
- Increase of a substance in the blood called creatine phosphokinase (an enzyme released into the blood when muscle is damaged).

Safety Reporting

As with clinical trials, previously observed events should be relied upon rather than what might be expected from the pharmacological properties of a medicinal product. In this way it can be determined whether or not a serious adverse reaction should be classified as a suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR).

All adverse events, serious and non-serious, and special situations (see "Section 12 – SAFETY REPORTING" in the protocol for definitions) will need to be reported within 1 working day by submission via online Case Intake Form available on <https://contactazmedical.astrazeneca.com/> by the treating physician [ONLY If the online form is unavailable, AEs and/or Special Situations must be submitted in legible English to AstraZeneca using the Adverse Event Report Form].



## Informations résumées\_Français

Nom du médicament	TAGRISSO® 40 mg comprimés pelliculés TAGRISSO® 80 mg comprimés pelliculés
Nom de la substance active	Osimertinib
Indication et conditions d'utilisation	<p><u>Indication :</u></p> <p>Pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé, non résécable, dont les tumeurs présentent des délétions de l'exon 19 de l'EGFR ou des mutations de substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimioradiothérapie à base de platine.</p> <p><u>Conditions d'utilisation :</u></p> <p>TAGRISSO® (osimertinib) est disponible sous forme de comprimés pelliculés de 40 mg et 80 mg.</p> <p>La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour.</p> <p>Une interruption de la posologie et/ou une réduction de la dose peuvent être nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. Si une réduction de la dose est nécessaire, la dose doit être réduite à 40 mg une fois par jour.</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"> <li>- Le patient n'est pas éligible à une étude clinique en cours avec TAGRISSO® (osimertinib) ou un autre médicament expérimental (IMP) dans l'indication du MNP.</li> <li>- Le patient n'est pas éligible pour un traitement ou ne peut pas être traité de manière adéquate selon les directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité, avec une thérapie pharmaceutique alternative commercialement disponible en Belgique ET remboursée pour l'indication du MNP.</li> <li>- Le patient de sexe masculin et féminin doit être âgé d'au moins 18 ans.</li> <li>- Patients atteints d'un CBNPC documenté histologiquement de pathologie à prédominance non squameuse qui présentent une maladie localement avancée, non résécable (stade III) (selon la version 8 du manuel de stadification de l'IASLC en oncologie thoracique).</li> <li>- La tumeur présente l'une des deux mutations courantes de l'EGFR connues pour être associées à la sensibilité à l'EGFR-TKI (Ex19del, L858R), seule ou en association avec d'autres mutations de l'EGFR. Lorsque l'utilisation de TAGRISSO® (Osimertinib) est envisagée chez des patients atteints de CBNPC localement avancé, non résécable et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimioradiothérapie à base de platine, le statut mutationnel EGFR positif (délétions de l'exon 19 ou substitutions L858R au niveau de l'exon 21 [L858R]) atteste de l'éligibilité au traitement. Un test validé doit être réalisé dans un laboratoire clinique en utilisant l'ADN tumoral provenant d'un échantillon de tissu obtenu par biopsie.</li> <li>- Les patients ne doivent pas avoir connu de progression de la maladie pendant ou après une chimioradiothérapie à base de platine définitive.</li> <li>- Les patients doivent avoir reçu soit des schémas CCRT ou SCRT définitif approprié à base de platine conformément à la norme locale, qui doit être terminé ≤ 6 semaines avant l'inclusion dans le MNP.</li> <li>- Statut de performance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 0 ou 1.</li> <li>- Espérance de vie &gt;12 semaines.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à ne pas débiter une grossesse pendant le traitement par TAGRISSO® (Osimertinib). Les patients doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement pour les femmes et 4 mois après l'arrêt du traitement pour les hommes. Un risque de diminution de l'exposition aux contraceptifs hormonaux ne peut être exclu.</li> </ul> <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histologie mixte à petites cellules et CBNPC</li> <li>- Antécédents de PID avant la chimioradiothérapie</li> <li>- Pneumopathie symptomatique après chimioradiothérapie.</li> <li>- Tout CTCAE de toxicité non résolu &gt; Grade 2 dû à la précédente chimioradiothérapie. Les patients présentant une toxicité irréversible qui ne devrait pas raisonnablement être exacerbée par l'osimertinib peuvent être inclus (par exemple, perte auditive) à la discrétion du médecin traitant.</li> <li>- L'un des critères cardiaques suivants :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o QTc moyen au repos &gt;470 msec, obtenu à partir de 3 ECGs</li> <li>o Toute anomalie cliniquement importante du rythme, de la conduction ou de la morphologie de l'ECG de repos, par exemple, bloc de branche gauche complet, bloc cardiaque du troisième degré, bloc cardiaque du deuxième degré.</li> <li>o Patient présentant des facteurs augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QTc ou le risque d'événements arythmiques tels que des anomalies électrolytiques, notamment* :                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potassium sérique/plasmatique &lt; limite inférieure de la normale (LIN)</li> <li>• Magnésium sérique/plasmatique &lt; LIN</li> <li>• Calcium sérique/plasmatique &lt; LIN</li> <li>• Insuffisance cardiaque, syndrome du QT long congénital (CLQTS), antécédents familiaux de syndrome du QT long ou mort subite inexplicée avant l'âge de 40 ans chez des parents au premier degré ou tout médicament concomitant connu pour allonger l'intervalle QT et provoquer des torsades de pointes (TdP).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>(* La correction des anomalies électrolytiques dans les limites normales doit être effectuée avant l'inclusion dans le MNP.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réserve de moelle osseuse ou fonction organique inadéquate, comme démontré par l'une des valeurs de laboratoire suivantes :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Nombre absolu de neutrophiles &lt;1,5 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>o Numération plaquettaire &lt;100 x10<sup>9</sup>/l</li> <li>o Hémoglobine &lt;90 g/l</li> <li>o Alanine aminotransférase (ALT) &gt;2,5x la limite supérieure de la normale (LSN)</li> <li>o Aspartate aminotransférase (AST) &gt; 2,5 fois la LSN</li> <li>o Bilirubine totale (BLT) &gt;1,5 fois la LSN ou &gt;3 fois la LSN en présence d'un syndrome de Gilbert documenté (hyperbilirubinémie non conjuguée)</li> <li>o Créatinine &gt;1,5 fois la LSN en même temps qu'une clairance de la créatinine de &lt;30 ml/min (mesurée ou calculée par l'équation de Cockcroft et Gault) ; la confirmation de la clairance de la créatinine n'est requise que lorsque la créatinine est &gt;1,5 x LSN</li> </ul> </li> <li>- Tout signe de maladie systémique grave ou non contrôlée, y compris une hypertension non contrôlée et une diathèse hémorragique active,</li> </ul>
--	---

	<p>qui, de l'avis du médecin traitant, rend indésirable la participation du patient au MNP ou qui compromettrait le respect du protocole. Infection active, y compris le virus de l'hépatite B (VHB), l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'infection active inclura tous les patients recevant un traitement pour infection. Les participants atteints d'une infection au VHB résolue ou chronique sont éligibles s'ils sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Négatifs pour le HBsAg et positifs pour l'anticorps de base de l'hépatite B [IgG anti-HBc] ; ou</li> <li>○ Positifs pour le HBsAg, négatifs pour le HBeAg mais depuis &gt; 6 mois, ils ont des taux de transaminases inférieurs à la LSN et des taux d'acide désoxyribonucléique (ADN) du VHB inférieurs à 2000 UI/ml (c'est-à-dire qu'ils sont dans un état de porteur inactif).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nausées et vomissements réfractaires, maladies gastro-intestinales chroniques, incapacité à avaler le produit formulé ou résection intestinale importante antérieure qui empêcherait une absorption adéquate de l'osimertinib.</li> <li>- Traitement antérieur par chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie ou agents expérimentaux pour le CBNPC en dehors de celui reçu dans le cadre définitif de la maladie de stade III (la chimiothérapie et la radiothérapie dans les schémas SCRT et CCRT sont autorisées pour le traitement de la maladie de stade III). Une résection chirurgicale antérieure (c'est-à-dire de stade I, II ou III) est autorisée.</li> <li>- Traitement antérieur par thérapie EGFR-TKI.</li> <li>- Intervention chirurgicale majeure telle que définie par le médecin traitant dans les 4 semaines suivant la première dose d'osimertinib.</li> <li>- Patients recevant actuellement (impossible d'arrêter l'utilisation avant de recevoir la première dose d'osimertinib) des médicaments ou des compléments à base de plantes connus pour être de puissants inducteurs du cytochrome P (CYP)3A4 (au moins 3 semaines avant de recevoir la première dose d'osimertinib). Tous les patients doivent essayer d'éviter l'utilisation concomitante de tout médicament, complément à base de plantes et/ou l'ingestion d'aliments ayant des effets inducteurs connus sur le CYP3A4.</li> <li>- Participation à une étude clinique avec un produit expérimental administré dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans le MNP. Les patients en période de suivi d'une étude interventionnelle sont autorisés.</li> <li>- Jugement du médecin traitant selon lequel le patient ne doit pas participer au MNP s'il est peu probable que le patient se conforme aux ses procédures, restrictions et exigences. .</li> <li>- Pour les patientes uniquement - actuellement enceintes (confirmées par un test de grossesse positif) ou allaitantes.</li> <li>- Contre-indication à l'IRM, y compris mais sans s'y limiter la claustrophobie, des stimulateurs cardiaques, d'implants métalliques, des clips chirurgicaux intracrâniens et des corps étrangers métalliques.</li> <li>- Antécédents d'hypersensibilité aux excipients actifs ou inactifs de l'osimertinib ou aux médicaments ayant une structure chimique ou une classe similaire à celle de l'osimertinib.</li> </ul>
Durée	<p>Le MNP s'étendra de l'approbation du MNP par l'AFMPS et de son établissement jusqu'à ce que l'un des critères suivants soit rempli (selon la première éventualité), à condition qu'il existe un besoin médical non satisfait :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le produit est commercialement disponible et remboursé dans l'indication envisagée en Belgique ou la procédure de remboursement est terminée (quel que soit le résultat) ou a été retirée.</li> <li>• De nouvelles données scientifiques émergentes deviennent disponibles (modifiant, par exemple, considérablement le rapport bénéfice/risque).</li> </ul>

	<p>AstraZeneca a le droit de revoir l'inclusion de nouveaux patients en cas de problèmes de disponibilité du produit. Le changement dans l'inclusion de nouveaux patients dans le programme ne sera possible que par un amendement du programme.</p> <p>Le programme sera régulièrement réexaminé par AstraZeneca, qui a le droit d'arrêter le programme à tout moment (par exemple à la lumière de nouvelles données scientifiques émergentes).</p> <p>Au moment où le programme se termine, les patients participant au programme doivent passer au médicament commercialement disponible. Toutefois, tant que le médicament n'est pas commercialement disponible et remboursé en Belgique pour l'indication du programme, le demandeur continuera à fournir gratuitement le médicament aux patients déjà inclus dans le programme, selon les modalités du programme clôturé, sauf décision contraire de l'autorité compétente pour des raisons scientifiques. Il convient de noter que les modalités d'un programme peuvent être adaptées à tout moment sur demande des autorités compétentes, par exemple si des données scientifiques nécessitent un tel changement. Le demandeur doit informer l'AFMPS de toute décision/résultat réglementaire concernant le statut d'autorisation de mise sur le marché de l'indication concernée par le MNP.</p> <p>Si la révision constitue un changement substantiel, un amendement au protocole sera soumis.</p>
<p>Conditions de distribution</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le médecin traitant vérifie les études cliniques en cours qui pourraient convenir au patient et vérifie les critères d'inclusion et d'exclusion du MNP.</li> <li>- Le médecin traitant soumet une demande motivée, en remplissant le formulaire « Physician Declaration Form » fourni par AstraZeneca au médecin responsable via le responsable du programme, par écrit ou par voie électronique, pour fournir TAGRISSO® (osimertinib) à un patient individuel. Ce formulaire complété doit être envoyé à <a href="mailto:Vincent.vanheule@astrazeneca.com">Vincent.vanheule@astrazeneca.com</a>.</li> <li>- Le médecin responsable vérifie les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant pour l'inclusion du patient et fournit une réponse au médecin traitant dans les 5 jours ouvrables via le responsable du programme.</li> <li>- En cas d'avis positif, le médecin responsable transmet son accord au responsable du programme. TAGRISSO® (osimertinib) sera mis à disposition du patient par l'intermédiaire du pharmacien hospitalier dans les 7 à 10 jours ouvrables à compter du jour de réception du formulaire « Physician Declaration Form » complété et signé par le médecin traitant.</li> <li>- Un identifiant patient sera attribué au patient inclus : MNP_osimertinib_[numéro de centre]_[numéro de patient]. Cet identifiant patient doit être utilisé pour toutes les communications et les rapports d'effets indésirables.</li> <li>- TAGRISSO® (osimertinib) sera délivré pour une durée de traitement de 2 mois (2 boîtes de TAGRISSO® 80 mg).</li> <li>- Dans le cas où le patient ne présente pas de progression sous le traitement et en tire bénéfice toujours, une prolongation du traitement peut être demandée. Le formulaire de demande de prolongation de traitement (« Prolongation of Treatment Request Form») pour une délivrance ultérieure de TAGRISSO® (osimertinib) doit être envoyé au responsable du programme via <a href="mailto:Vincent.vanheule@astrazeneca.com">Vincent.vanheule@astrazeneca.com</a>. TAGRISSO® (osimertinib) sera à nouveau mis à disposition du patient par l'intermédiaire du pharmacien hospitalier dans un délai maximum de 10 jours ouvrables à compter du jour de réception du formulaire de</li> </ul>

	<p>demande de prolongation de traitement complété et signé par le médecin traitant. TAGRISSO® (osimertinib) sera délivré pour une durée de traitement de 2 mois. Cette procédure est répétée jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le patient et le médecin traitant peuvent tous deux se retirer du programme à tout moment.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le TAGRISSO® (osimertinib) fourni à la demande d'un patient individuel dans le cadre du MNP ne doit être utilisé que pour ce patient spécifique. Si un patient est retiré du programme, AstraZeneca en est informé en remplissant et en envoyant le formulaire d'arrêt du traitement (« Discontinuation of Treatment Form »). Si le retrait est dû à des problèmes de sécurité, les informations doivent être envoyées à l'unité de sécurité des patients (Patient Safety Unit) d'AstraZeneca dès que possible (consultez la procédure de signalement des problèmes de sécurité à la section 12 du protocole).</li> </ul>
<p>Responsable du program</p>	<p><u>Responsable du programme</u> AstraZeneca n.v./s.a. Alfons Gossetlaan 40 bus 201 1702 Groot-Bijgaarden +32 (0)472 58 05 34 <a href="mailto:Vincent.vanheule@astrazeneca.com">Vincent.vanheule@astrazeneca.com</a></p> <p><u>Médecin responsable du programme</u> Dr. Nik De Bruyn Alfons Gossetlaan 40 bus 201 1702 Groot-Bijgaarden +32 (0)477 05 85 68 <a href="mailto:nik.debruyn@astrazeneca.com">nik.debruyn@astrazeneca.com</a></p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tous les médicaments non utilisés doivent être retournés à AstraZeneca ou détruits dans un établissement approprié dès que possible après l'arrêt du MNP par le patient. Les médicaments fournis à la demande d'un patient individuel dans le cadre du MNP par le patient ne doivent être utilisés que pour ce patient spécifique.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables inattendus graves</p>	<p><b>Effets indésirables graves</b></p> <p>Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez les effets indésirables graves suivants (voir également la rubrique 2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Difficultés soudaines à respirer accompagnées d'une toux ou de fièvre – il peut s'agir d'un signe d'inflammation au niveau des poumons (une maladie appelée « pneumopathie interstitielle diffuse »). La plupart des cas peuvent être traités, mais certains cas ont été fatals. Votre médecin pourra souhaiter arrêter votre traitement par TAGRISSO si vous présentez cet effet indésirable. Cet effet indésirable est fréquent : il peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10.</li> <li>• Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique peuvent apparaître au niveau du tronc sous la forme de macules rougeâtres ou de plaques circulaires avec souvent une bulle centrale, la peau qui pèle, des ulcères dans la bouche, la gorge, le nez, les organes génitaux et être précédé de fièvre et de symptômes s'apparentant à la grippe. Le syndrome de Stevens-Johnson est rare : il peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1000. La fréquence de la nécrolyse épidermique toxique ne peut être déterminée car les cas n'ont été rapportés que depuis la commercialisation de TAGRISSO.</li> <li>• Modifications de l'activité électrique du cœur (allongement de l'intervalle QTc) telles que battements cardiaques rapides ou irréguliers, vertiges, étourdissements, douleurs dans la poitrine, essoufflement et évanouissement. Cet effet secondaire est fréquent : il peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10.</li> </ul>

- Un larmoiement, une sensibilité à la lumière, une douleur oculaire, une rougeur oculaire, ou des modifications de la vision. Cet effet indésirable est peu fréquent : il peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100.
- Un trouble sanguin appelé anémie aplastique, lorsque la moelle osseuse cesse de produire de nouvelles cellules sanguines - les signes évocateurs de ce trouble sanguin peuvent inclure une fièvre persistante, des ecchymoses ou des saignements plus faciles, une fatigue accrue et une diminution de votre capacité à combattre les infections. Cet effet indésirable est rare : il peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1000.
- Un état dans lequel le cœur ne pompe pas suffisamment de sang en un battement comme il le devrait, ce qui peut entraîner un essoufflement, une fatigue et un gonflement des chevilles (signe évocateur d'une insuffisance cardiaque ou d'une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche).

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez les effets indésirables graves mentionnés ci-dessus.

#### **Autres effets indésirables**

##### **Très fréquents** (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)

- Diarrhée – peut apparaître et disparaître pendant le traitement. Informez votre médecin si votre diarrhée ne disparaît pas ou si elle devient sévère.
- Démangeaisons cutanées (prurit) – L'utilisation régulière de crèmes hydratantes sur la peau peut y remédier.
- Problèmes au niveau de la peau et des ongles – les signes peuvent notamment inclure des douleurs, des démangeaisons, une sécheresse de la peau, un rash, des rougeurs autour des ongles. Ces manifestations sont plus susceptibles de survenir au niveau des zones exposées au soleil. L'utilisation régulière de produits hydratants sur la peau et les ongles peut être utile. Informez votre médecin si vos problèmes au niveau de la peau ou des ongles s'aggravent.
- Stomatite - inflammation de la muqueuse interne de la bouche ou ulcères dans la bouche.
- Perte de l'appétit.

##### **Fréquents** (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Inflammation des poumons causée par une radiothérapie du thorax (pneumopathie radique).
- Saignement de nez (épistaxis).
- Perte de cheveux (alopécie)
- Démangeaison (urticatoire) – Tâches en relief, qui grattent et apparaissent à n'importe quel endroit sur le corps, elles peuvent être roses ou rouges et de forme ronde. Prévenez votre docteur si vous remarquez cet effet indésirable.
- Syndrome main-pied – Cela peut inclure des rougeurs, gonflements, picotements ou une sensation de brûlure avec une fissure de la peau de la paume des mains et/ou de la plante des pieds.
- Augmentation d'une substance dans le sang qui s'appelle la créatinine (produite par votre corps et éliminée par vos reins).
- Augmentation d'une substance dans le sang qui s'appelle la créatine phosphokinase sanguine (une enzyme libérée dans le sang lorsque le muscle est endommagé).
- Réduction du nombre de globules blancs (leucocytes, lymphocytes ou neutrophiles) dans le sang.
- Réduction du nombre de plaquettes dans le sang.

**Peu fréquents** (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Lésions en forme de cible, qui sont des réactions de la peau ressemblant à des anneaux (suggérant un érythème polymorphe).
- Inflammation des vaisseaux sanguins de la peau. Cela peut prendre l'apparence d'un bleu ou d'une plaque d'éruption cutanée qui ne blanchit pas lorsque que l'on appuie dessus.
- Inflammation du muscle pouvant entraîner une douleur ou une faiblesse musculaire.
- Grisonnement ou assombrissement de la peau (hyperpigmentation).

Les effets secondaires suivants ont été rapportés dans un essai clinique mené auprès de patients recevant TAGRISSO en association avec du pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine :

**Très fréquents** (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)

- Diarrhée – peut apparaître et disparaître pendant le traitement. Informez votre médecin si votre diarrhée ne disparaît pas ou si elle devient sévère.
- Problèmes au niveau de la peau et des ongles – les signes peuvent notamment inclure des douleurs, des démangeaisons, une sécheresse de la peau, un rash, des rougeurs autour des ongles. Ces manifestations sont plus susceptibles de survenir au niveau des zones exposées au soleil. L'utilisation régulière de produits hydratants sur la peau et les ongles peut être utile. Informez votre médecin si vos problèmes au niveau de la peau ou des ongles s'aggravent.
- Stomatite - inflammation de la muqueuse interne de la bouche ou ulcères dans la bouche.
- Perte de l'appétit.
- Réduction du nombre de globules blancs (leucocytes, lymphocytes ou neutrophiles).
- Réduction du nombre de plaquettes dans le sang.
- Augmentation d'une substance dans le sang appelée créatinine (produite par votre corps et éliminée par les reins).

**Fréquents** (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Saignement de nez (épistaxis).
- Démangeaisons cutanées (prurit) - L'utilisation régulière de crèmes hydratantes sur votre peau peut aider à résoudre ce problème.
- Raréfaction des cheveux ou des poils (alopécie)
- Lésions en forme de cible, qui sont des réactions de la peau ressemblant à des anneaux (suggérant un érythème polymorphe).
- Eruption urticarienne (urticaire) – Tâches en relief, qui grattent et apparaissent à n'importe quel endroit sur le corps, elles peuvent être roses ou rouges et de forme ronde. Prévenez votre docteur si vous remarquez cet effet indésirable.
- Grisonnement ou assombrissement de la peau (hyperpigmentation).
- Syndrome main-pied – Cela peut inclure des rougeurs, gonflements, picotements ou une sensation de brûlure avec des craquements de la peau de la paume des mains et/ou de la plante des pieds.
- Augmentation d'une substance dans le sang qui s'appelle la créatine phosphokinase sanguine (une enzyme libérée dans le sang lorsque le muscle est endommagé).

Rapportage de sécurité :

Comme pour les essais cliniques, il convient de se fier aux effets observés précédemment plutôt qu'à ce que l'on pourrait attendre des propriétés pharmacologiques d'un médicament. De cette manière, il est possible de déterminer si un effet indésirable grave doit ou non être classé comme effet indésirable grave inattendu et suspecté (SUSAR).

Tous les effets indésirables, graves et non graves, et les situations particulières (voir rubrique 12 « safety reporting » du protocole pour les définitions) devront être déclarés dans un délai d'un jour ouvrable en les soumettant via le formulaire de réception de cas en ligne disponible sur <https://contactazmedical.astrazeneca.com/> par le médecin traitant [UNIQUEMENT si le formulaire en ligne n'est pas disponible, les EI et/ou les situations particulières doivent être soumis dans un anglais lisible à AstraZeneca en utilisant le formulaire « Adverse Event Report » ].



## Samengevatte informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	TAGRISSO® 40 mg filmomhulde tabletten TAGRISSO® 80 mg filmomhulde tabletten
Naam actieve substantie	Osimertinib
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p><u>Indicatie:</u></p> <p>Voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC bij wie de tumoren EGFR exon-19-deleties of exon-21 (L858R)-substitutiemutaties vertonen en bij wie er geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie.</p> <p><u>Gebruiksvoorwaarden:</u></p> <p>Tagrisso® (osimertinib) is verkrijgbaar als filmomhulde tabletten van 40 mg en 80 mg.</p> <p>De aanbevolen dosering is 80 mg osimertinib eenmaal daags.</p> <p>Onderbreking van de dosering en/of dosisverlaging kan nodig zijn op basis van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Als dosisverlaging noodzakelijk is, moet de dosis worden verlaagd tot 40 mg eenmaal daags.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met TAGRISSO® (osimertinib) of een ander onderzoeksgeneesmiddel (IMP) voor de MNP-indicatie.</li> <li>- De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan, om wille van werkzaamheids- en/of veiligheidsproblemen, niet adequaat worden behandeld volgens de klinische richtlijnen, met een alternatieve farmaceutische therapie die in België commercieel beschikbaar is EN die wordt terugbetaald voor de MNP-indicatie.</li> <li>- De mannelijke en vrouwelijke patiënt moet ten minste 18 jaar oud zijn.</li> <li>- Patiënten met histologisch gedocumenteerde NSCLC van overwegend niet-plaveiselcelpathologie met lokaal gevorderde, niet-reseceerbare (stadium III) ziekte (volgens versie 8 van de IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology).</li> <li>- De tumor vertoont een van de twee veel voorkomende EGFR-mutaties waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met EGFR-TKI-gevoeligheid (Ex19del, L858R), alleen of in combinatie met andere EGFR-mutaties. Wanneer het gebruik van TAGRISSO® (Osimertinib) wordt overwogen bij patiënten met lokaal gevorderde, niet-resectabele NSCLC, bij wie er tevens geen ziekteprogressie optrad tijdens of na platinabevattende chemoradiotherapie, duidt een positieve status van de EGFR-mutatie (exon-19-deleties of exon-21 [L858R]-substitutiemutaties) erop dat de patiënt in aanmerking komt voor de behandeling. Er moet een gevalideerde test in een klinisch laboratorium worden uitgevoerd op DNA van het tumorweefsel afkomstig van een biopsiemonster.</li> <li>- Patiënten mogen geen ziekteprogressie hebben gehad tijdens of na definitieve platinabevattende chemoradiotherapie.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patiënten moeten een passend definitief platinabevattende CCRT of SCRT regime hebben ontvangen volgens de lokale norm, dat <math>\leq 6</math> weken voor inclusie in het MNP moet zijn voltooid.</li> <li>- Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) functionele status van 0 of 1.</li> <li>- Levensverwachting <math>&gt;12</math> weken.</li> <li>- Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen te worden geadviseerd om een zwangerschap te voorkomen zolang ze TAGRISSO® (Osimertinib) innemen. Patiënten dienen te worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende de volgende periode nadat de behandeling met dit geneesmiddel is voltooid: minstens 2 maanden voor vrouwen en 4 maanden voor mannen. Een risico op verminderde blootstelling aan hormonale anticonceptiva kan niet worden uitgesloten.</li> </ul> <p><u>Exclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gemengde kleincellige en NSCLC histologie</li> <li>- Geschiedenis van Interstitiële Longziekten (ILD) vóór chemoradiotherapie</li> <li>- Symptomatische longontsteking na chemoradiotherapie.</li> <li>- Elke onopgeloste CTCAE-toxiciteit <math>&gt;</math> graad 2 als gevolg van eerdere chemoradiotherapie. Patiënten met onomkeerbare toxiciteit waarvan redelijkerwijs niet verwacht wordt dat deze door osimertinib zal verergeren, kunnen naar goeddunken van de behandelende arts worden opgenomen (bijvoorbeeld gehoorverlies).</li> <li>- Een van de volgende cardiale criteria:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Gemiddelde QTc in rust <math>&gt;470</math> msec, verkregen op basis van 3 ECG's</li> <li>o Elke klinisch belangrijke afwijking in ritme, geleiding of morfologie van het rust-ECG, bijvoorbeeld volledige linkerbundeltakblok, derdegraads hartblok, tweedegraads hartblok.</li> <li>o Patiënt met factoren die het risico op verlenging van het QTc-interval of het risico op aritmische voorvallen zoals elektrolytenafwijkingen verhogen, waaronder*:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Serum/plasma kalium <math>&lt;</math>ondergrens van normaal (LLN)</li> <li>▪ Serum/plasma magnesium <math>&lt;</math>LLN</li> <li>▪ Serum/plasma calcium <math>&lt;</math>LLN</li> <li>▪ Hartfalen, congenitaal lang QT-syndroom (CLQTS), familiegeschiedenis van lang QT-syndroom of onverklaarde plotselinge dood onder de 40 jaar van eerste graad familieleden of gelijktijdige medicatie waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengt en Torsades de Pointes (TdP) veroorzaakt.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>(* Correctie van elektrolytafwijkingen tot binnen normale bereiken moet worden uitgevoerd vóór opname in de MNP.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Onvoldoende beenmergreserve of orgaanfunctie, zoals aangetoond door een van de volgende laboratoriumwaarden:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Absoluut neutrofielenaantal <math>&lt;1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>o Bloedplaatjesaantal <math>&lt;100 \times 10^9/l</math></li> </ul> </li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hemoglobine &lt;90 g/L</li> <li>○ Alanine-aminotransferase (ALT) &gt;2,5x de bovengrens van normaal (ULN)</li> <li>○ Aspartaataminotransferase (AST) &gt;2,5x ULN</li> <li>○ Totaal bilirubine (TBL) &gt;1,5x ULN of &gt;3x ULN in aanwezigheid van gedocumenteerd Gilbertsyndroom (ongeconjugeerde hyperbilirubinemie)</li> <li>○ Creatinine &gt;1,5x ULN gelijktijdig met creatinineklaring &lt;30 ml/ml (gemeten of berekend met de Cockcroft en Gault-vergelijking); bevestiging van de creatinineklaring is alleen vereist wanneer de creatinine &gt;1,5xULN is</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Elk bewijs van ernstige of ongecontroleerde systemische ziekten, waaronder ongecontroleerde hypertensie en actieve bloedingsdiathesen, die volgens de behandelende arts het onwenselijk maken voor de patiënt om deel te nemen aan het MNP of die de naleving van het protocol in gevaar zouden brengen. Actieve infectie, waaronder hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C en humaan immunodeficiëntievirus (HIV). Actieve infectie omvat alle patiënten die een behandeling voor infectie ondergaan. Deelnemers met een opgeloste of chronische HBV-infectie komen in aanmerking als ze:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Negatief zijn voor HBsAg en positief voor hepatitis B core-antilichaam [anti-HBc IgG]; of</li> <li>○ Positief voor HBsAg, negatief voor HBeAg maar gedurende &gt;6 maanden transaminasenwaarden onder ULN en HBV-desoxyribonucleïnezuur (DNA)-waarden onder 2000 IE/ml hebben (d.w.z. verkeren in een inactieve dragerstatus).</li> </ul> </li> <li>- Refractaire misselijkheid en braken, chronische gastro-intestinale aandoeningen, onvermogen om het geformuleerde product door te slikken of eerdere significante darmresectie die adequate absorptie van osimertinib zou uitsluiten.</li> <li>- Eerdere behandeling met chemotherapie, radiotherapie, immunotherapie of experimentele middelen voor NSCLC buiten die ontvangen in de definitieve setting voor stadium III-ziekte (chemotherapie en radiotherapie in SCRT- en CCRT-regimes zijn toegestaan voor behandeling van stadium III-ziekte). Eerdere chirurgische resectie (d.w.z. stadium I, II of III) is toegestaan.</li> <li>- Eerdere behandeling met EGFR-TKI-therapie.</li> <li>- Grote operatie zoals gedefinieerd door de behandelende arts binnen 4 weken na de eerste dosis osimertinib.</li> <li>- Patiënten die momenteel geneesmiddelen of kruidensupplementen krijgen (die niet kunnen worden stopgezet voordat ze de eerste dosis osimertinib krijgen) waarvan bekend is dat ze sterke inductoren zijn van cytochroom P (CYP)3A4 (ten minste 3 weken voordat ze de eerste dosis osimertinib krijgen). Alle patiënten moeten proberen gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen, kruidensupplementen en/of inname van voedingsmiddelen met gekende inductoreffecten op CYP3A4 te vermijden.</li> <li>- Deelname aan een klinische studie met een onderzoeksproduct dat is toegediend in de 4 weken voorafgaand aan opname in de MNP. Patiënten in de follow-up periode van een interventionele studie zijn toegestaan.</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oordeel van de behandelende arts dat de patiënt niet mag deelnemen aan het MNP als het onwaarschijnlijk is dat de patiënt zich zal houden aan de procedures, beperkingen en vereisten van het MNP.</li> <li>- Alleen voor vrouwelijke patiënten - momenteel zwanger (bevestigd met positieve zwangerschapstest) of borstvoeding gevend.</li> <li>- Contra-indicatie voor MRI, inclusief maar niet beperkt tot claustrofobie, pacemakers, metalen implantaten, intracranieële chirurgische clips en vreemde metalen voorwerpen.</li> <li>- Geschiedenis van overgevoeligheid voor actieve of inactieve hulpstoffen van osimertinib of geneesmiddelen met een vergelijkbare chemische structuur of klasse als osimertinib.</li> </ul>
Looptijd	<p>Het MNP loopt vanaf de goedkeuring van het MNP door het FAGG en vanaf de opstart van het MNP totdat aan een van de volgende criteria is voldaan (afhankelijk van wat het eerst komt), op voorwaarde dat er een onvervulde medische behoefte is:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het product is commercieel beschikbaar en wordt terugbetaald in de beoogde indicatie in België of de terugbetalingsprocedure is beëindigd (ongeacht de uitkomst) of ingetrokken.</li> <li>• Er komen nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar (die bijv. de baten/risicoverhouding aanzienlijk veranderen).</li> </ul> <p>AstraZeneca heeft het recht om de inclusie van nieuwe patiënten te herzien wanneer er problemen zijn met de beschikbaarheid van het product. De verandering in de inclusie van nieuwe patiënten in het programma zal alleen mogelijk zijn via een wijziging van het programma.</p> <p>Het programma wordt regelmatig beoordeeld door AstraZeneca, die het recht heeft om het programma op elk moment te stoppen (bijv. in het licht van nieuwe wetenschappelijke gegevens).</p> <p>Op het moment dat het programma eindigt, moeten patiënten die aan het programma deelnemen, overschakelen op het commercieel beschikbare geneesmiddel. Zolang het geneesmiddel echter niet commercieel beschikbaar is en niet wordt terugbetaald in België voor de indicatie van het programma, zal de aanvrager het geneesmiddel gratis blijven verstrekken aan de patiënten die al in het programma waren opgenomen, volgens de modaliteiten van het gesloten programma, tenzij de bevoegde autoriteit om wetenschappelijke redenen anders beslist.</p> <p>Opgemerkt moet worden dat de modaliteiten van een programma op verzoek van de bevoegde autoriteiten op elk moment kunnen worden aangepast, bijvoorbeeld in het geval dat wetenschappelijke gegevens een dergelijke wijziging noodzakelijk zouden maken.</p> <p>De aanvrager moet het FAGG op de hoogte stellen van elke regelgevende beslissing/uitkomst met betrekking tot de status van de vergunning voor het in de handel brengen van de indicatie die relevant is voor het MNP.</p> <p>In het geval dat de beoordeling een substantiële wijziging vormt, zal een amendement op het protocol worden ingediend.</p>
Distributievoorwaarden	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De behandelende arts controleert de lopende klinische studies die geschikt zouden kunnen zijn voor de patiënten en controleert de inclusie- en exclusiecriteria van het MNP.</li> <li>- De behandelende arts dient een gemotiveerd verzoek in bij de verantwoordelijke arts door het formulier "Physician Declaration" van AstraZeneca in te vullen, schriftelijk of elektronisch, om TAGRISSO®</li> </ul>

	<p>(osimertinib) voor een individuele patiënt te verstrekken. Dit ingevulde "Physician Declaration" formulier moet naar <a href="mailto:Vincent.vanheule@astrazeneca.com">Vincent.vanheule@astrazeneca.com</a> worden verzonden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De verantwoordelijke arts verifieert de inclusie-/exclusiecriteria en de motivatie van de behandelende arts voor de inclusie van de patiënt en geeft binnen 5 werkdagen een antwoord aan de behandelende arts via de verantwoordelijke van het programma.</li> <li>- Bij een positief advies stuurt de verantwoordelijke arts zijn/haar akkoord naar de verantwoordelijke van het programma, die zorgt dat TAGRISSO® (osimertinib) binnen 7-10 werkdagen, te rekenen vanaf de dag van ontvangst van het door de behandelende arts ingevulde en ondertekende "Physician Declaration" formulier, ter beschikking wordt gesteld aan de patiënt via de ziekenhuisapotheker.</li> <li>- De geïncludeerde patiënt krijgt een patiënt-ID: MNP_osimertinib_[centrumnummer]_[patiëntnummer]. Dit patiënt-ID moet worden gebruikt voor alle communicatie en rapportage van ongewenste effecten.</li> <li>- TAGRISSO® (osimertinib) wordt geleverd voor een behandelingsduur van 2 maanden (2 verpakkingen TAGRISSO® 80 mg).</li> <li>- Indien de patiënt geen progressie vertoont onder de behandeling en er nog steeds baat bij heeft, kan een verlenging van de behandeling worden aangevraagd. Het aanvraagformulier voor verlenging van de behandeling ("Prolongation of Treatment Request") voor de daaropvolgende levering van TAGRISSO® (osimertinib) moet worden verzonden naar de verantwoordelijke van het programma via <a href="mailto:Vincent.vanheule@astrazeneca.com">Vincent.vanheule@astrazeneca.com</a>. TAGRISSO® (osimertinib) zal opnieuw ter beschikking worden gesteld aan de patiënt via de ziekenhuisapotheker binnen maximaal 10 werkdagen, te rekenen vanaf de dag van ontvangst van het door de behandelende arts ingevulde en ondertekende formulier "Prolongation of Treatment Request". TAGRISSO® (osimertinib) wordt verstrekt voor een behandelingsduur van 2 maanden. Deze procedure wordt herhaald tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Zowel de patiënt als de behandelende arts kunnen zich op elk moment terugtrekken uit het programma.</li> </ul> <p>TAGRISSO® (osimertinib) verstrekt voor een individueel patiëntverzoek onder het MNP, mag alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt. Als een patiënt uit het programma wordt teruggetrokken, wordt dit aan AstraZeneca gemeld door het formulier voor stopzetting van de behandeling ("Discontinuation of Treatment Form") in te vullen en te verzenden. Als de terugtrekking het gevolg is van veiligheidsproblemen, moet de informatie zo snel mogelijk naar de Patient Safety Unit van AstraZeneca worden gestuurd (raadpleeg de procedure voor veiligheidsrapportage in rubriek 12 van het protocol).</p>
<p>Verantwoordelijke van het programma</p>	<p><u>Verantwoordelijke van het programma</u>        AstraZeneca n.v./s.a.        Alfons Gossetlaan 40 bus 201        1702 Groot-Bijgaarden        +32 (0)472 58 05 34  <a href="mailto:Vincent.vanheule@astrazeneca.com">Vincent.vanheule@astrazeneca.com</a></p> <p><u>Verantwoordelijke arts van het programma</u>        Dr Nik De Bruyn        Alfons Gossetlaan 40 bus 201        1702 Groot-Bijgaarden        +32 (0)477 05 85 68  <a href="mailto:nik.debruyne@astrazeneca.com">nik.debruyne@astrazeneca.com</a></p>

<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Alle ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk nadat de patiënt is gestopt met het MNP worden teruggestuurd naar AstraZeneca of worden vernietigd in een geschikte faciliteit. Medicatie die is verstrekt voor een individueel patiëntverzoek onder het MNP mag alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen</p>	<p><b>Ernstige bijwerkingen</b></p> <p>Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u de volgende ernstige bijwerkingen krijgt (zie ook rubriek 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plotseling moeite met ademen, in combinatie met hoesten of koorts - dit kan een verschijnsel zijn van ontstoken longen (een aandoening die 'interstitiële longaandoening' wordt genoemd). De meeste gevallen kunnen worden behandeld maar enkele gevallen hadden een dodelijke afloop. Als u deze bijwerking krijgt, kan het zijn dat uw arts het gebruik van TAGRISSO stopzet. Deze bijwerking komt vaak voor: bij maximaal 1 op de 10 gebruikers.</li> <li>• Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, dat zich kan voordoen als roodachtige, schietschijfachtige vlekken of ronde plekken vaak met in het midden blaren op de romp, vervelling van de huid, zweertjes van de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Koorts en griepachtige verschijnselen kunnen hieraan voorafgaan. Stevens-Johnsonsyndroom komt zelden voor: bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers. De frequentie van toxische epidermale necrolyse kan niet worden bepaald omdat er pas gevallen zijn gemeld nadat TAGRISSO in de handel was gebracht.</li> <li>• Veranderingen in de elektrische activiteit in het hart (QTc-verlenging). Bijvoorbeeld een snelle of onregelmatige hartslag, duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, een onprettig gevoel op de borst, kortademigheid en flauwvallen. Deze bijwerking komt vaak voor: bij maximaal 1 op de 10 gebruikers.</li> <li>• Waterige ogen, gevoeligheid voor licht, oogpijn, roodheid van uw ogen of veranderingen in uw vermogen om te zien krijgt. Deze bijwerking komt soms voor: bij maximaal 1 op de 100 gebruikers.</li> <li>• Een aandoening van het bloed genaamd 'aplastische bloedarmoede (anemie)'. Hierbij stopt het beenmerg met het maken van nieuwe bloedcellen. Teken die kunnen wijzen op deze aandoening van het bloed kunnen zijn: aanhoudende koorts, makkelijker blauwe plekken of bloedingen krijgen, erger wordende vermoeidheid en minder goed infecties kunnen bestrijden. Deze bijwerking komt zelden voor: bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers.</li> <li>• Een aandoening waarbij het hart per hartslag minder bloed uit het hart pompt dan nodig is. Dit kan kortademigheid, vermoeidheid en zwelling van de enkels veroorzaken. Dit kan wijzen op hartfalen of verminderde 'linkerventriek-ejectiefractie' (de hoeveelheid bloed die per hartslag uit uw linker hartkamer gaat).</li> </ul> <p>Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u de bovenstaande ernstige bijwerkingen krijgt.</p> <p><b>Overige bijwerkingen</b></p> <p><b>Zeer vaak</b> (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarree - dit kan tijdens de behandeling af en toe voorkomen. Neem contact op met uw arts als de diarree blijft aanhouden of ernstig wordt.</li> <li>• Jeukende huid (pruritus) - Het regelmatig gebruik van vochtinbrengende middelen op uw huid kan hierbij helpen.</li> </ul>

- Huid- en nagelproblemen - verschijnselen zijn onder andere pijn, jeuk, droge huid, huiduitslag en roodheid rond de vingernagels. De kans hierop is groter als de huid in aanraking komt met zonlicht. Het kan helpen om regelmatig een vochtinbrengende crème aan te brengen op uw huid en nagels. Neem contact op met uw arts als uw huid- of nagelproblemen erger worden.
- Stomatitis - ontsteking van het slijmvlies van de mond of er komen zweertjes in uw mond.
- Verlies van uw eetlust, geen trek in eten.

**Vaak** (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Longontsteking veroorzaakt door radiotherapie van de borstkas (stralingspneumonitis).
- Bloedneus (epistaxis).
- Dunner worden van uw haar (alopecia).
- Netelroos (urticaria) - jeukende, verhoogde plekken op uw huid die overal op uw lichaam kunnen zitten. Deze plekken kunnen roze of rood zijn en kunnen een ronde vorm hebben. Vertel het uw arts als u deze bijwerking heeft.
- Hand-voetsyndroom – u kunt het volgende merken op uw handpalmen en/of voetzolen: roodheid, verdikking (zwellings), tintelingen of een branderig gevoel met kloofjes van uw huid.
- Verhoging van een stof in het bloed genaamd creatinine (dit wordt aangemaakt door uw lichaam en verwijderd door uw nieren).
- Toename van een stof in het bloed die creatinefosfokinase (een enzym dat vrijkomt in het bloed wanneer spieren beschadigd zijn) wordt genoemd.
- Afname van het aantal witte bloedcellen (leukocyten, lymfocyten of neutrofielen).
- Afname van het aantal bloedplaatjes in uw bloed.

**Soms** (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Schietschijfleasies; dit zijn reacties van de huid in de vorm van ringen (dit kan duiden op erythema multiforme).
- Ontsteking van de bloedvaten in de huid. Dit kan eruitzien als blauwe plekken of als roodheid van uw huid waarvan de kleur niet weggaat als erop gedrukt wordt (niet-wegdrukbaar).
- Ontsteking van een spier wat kan leiden tot spierpijn of spierzwakte.
- Grijs of donkere verkleuring van de huid (hyperpigmentatie).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in een klinisch onderzoek met patiënten die TAGRISSO samen met pemetrexed en platinabevattende chemotherapie kregen.

**Zeer vaak** (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Diarree - dit kan tijdens de behandeling af en toe voorkomen. Neem contact op met uw arts als de diarree blijft aanhouden of ernstig wordt.
- Huid- en nagelproblemen - verschijnselen zijn onder andere pijn, jeuk, droge huid, huiduitslag en roodheid rond de vingernagels. De kans hierop is groter als de huid in aanraking komt met zonlicht. Het kan helpen om regelmatig een vochtinbrengende crème aan te brengen op uw huid en nagels. Neem contact op met uw arts als uw huid- of nagelproblemen erger worden.
- Stomatitis - ontsteking van het slijmvlies van de mond of er komen zweertjes in uw mond.

- Verlies van uw eetlust, geen trek in eten.
- Afname van het aantal witte bloedcellen (leukocyten, lymfocyten of neutrofielen).
- Afname van het aantal bloedplaatjes in uw bloed.
- Verhoging van een stof in het bloed genaamd creatinine (dit wordt aangemaakt door uw lichaam en verwijderd door uw nieren).

**Vaak** (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bloedneus (epistaxis).
- Jeukende huid (pruritus) - Het kan helpen om regelmatig een vochtinbrengende crème aan te brengen op uw huid.
- Dunner worden van uw haar (alopecia).
- Schietschijfleasies; dit zijn reacties van de huid in de vorm van ringen (dit kan duiden op erythema multiforme).
- Netelroos (galbulten, urticaria) - jeukende, verhoogde plekken op uw huid die overal op uw lichaam kunnen zitten. Deze plekken kunnen roze of rood zijn en kunnen een ronde vorm hebben. Vertel het uw arts als u deze bijwerking heeft.
- Grijs of donkere verkleuring van de huid (hyperpigmentatie).
- Hand-voetsyndroom – u kunt het volgende merken op uw handpalmen en/of voetzolen: roodheid, verdikking (zwellings), tintelingen of een branderig gevoel met kloofjes van uw huid.
- Toename van een stof in het bloed die creatinefosfokinase (een enzym dat vrijkomt in het bloed wanneer spieren beschadigd zijn) wordt genoemd.

#### Melden van bijwerkingen

Net als bij klinische studies moet worden vertrouwd op eerder waargenomen gebeurtenissen in plaats van op wat kan worden verwacht op basis van de farmacologische eigenschappen van een geneesmiddel. Op deze manier kan worden bepaald of een ernstig ongewenst effect moet worden geclassificeerd als een vermoedelijke onverwachte ernstig ongewenst effect (SUSAR).

Alle ongewenste effecten, ernstig en niet-ernstig, en speciale situaties (zie Rubriek 12 – “Safety reporting” van het protocol voor de definities) moeten binnen 1 werkdag worden gemeld via het online Case Intake Form dat beschikbaar is op <https://contactazmedical.astrazeneca.com/> door de behandelende arts [ALLEEN als het online formulier niet beschikbaar is, moeten ongewenste effecten en/of speciale situaties in leesbaar Engels worden ingediend bij AstraZeneca met behulp van het Adverse Event Report Form].