

Product Name	Zykadia® (ceritinib)
Active substance	<p><u>Zykadia 150 mg hard capsules</u> Each hard capsule contains 150 mg ceritinib</p> <p><u>Capsule content</u> Microcrystalline cellulose Low substituted-hydroxypropylcellulose Sodium starch glycolate (type A) Magnesium stearate Silica, colloidal anhydrous</p> <p><u>Capsule shell</u> Gelatin Indigotine (E132) Titanium dioxide (E171)</p> <p><u>Printing ink</u> Shellac (bleached, de-waxed) glaze 45% Iron oxide black (E172) Propylene glycol Ammonium hydroxide 28%</p>
Indication and conditions of use	<p>Medical Need program with LDK378 for ALK positive NSCLC patients that have received prior therapy with crizotinib</p> <p>LDK378 will be administered orally once daily at a dose of 750 mg (5 capsules of 150mg LDK378) on a continuous dosing schedule. The Treating Physician must instruct the patient to take LDK378 exactly as prescribed.</p> <ul style="list-style-type: none"> o Patients should take LDK378 once daily at approximately the same time each day, in the morning, afternoon, or evening. o Patients should take LDK378 on an empty stomach (i.e. fast from food and drink, except water) at least 2 hours before or 2 hours after a light meal. o Each dose of LDK378 should be taken with a glass of water and consumed over as short a time as possible (i.e., not slower than 1 capsule every 2 minutes). Patients should be instructed to swallow whole capsules and not to chew or open them.
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p><u>Screening criteria</u> The answer to all must be "Yes" or "Not Applicable" where allowed. (If any answers are "No" patient is ineligible for Medical Need program).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The adult patient is diagnosed with advanced ALK-positive NSCLC. ALK-positive NSCLC status should be established prior to initiation of Zykadia® therapy, based on an accurate and validated ALK essay performed by laboratory with demonstrated proficiency in the specific technology being utilized. 2. The patient has been pre-treated with crizotinib. 3. The patient has progression of disease at screening or is intolerant to prior therapy. The patient is not eligible for a clinical trial running with Zykadia® and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. 4. The patient has a performance status (WHO) of 0-2.

5. The patient is >2 weeks from radiation treatments (including radiotherapy to thoracic vertebrae and ribs) and have recovered from radiotherapy-related toxicities (palliative radiotherapy for bone lesions ≤ 2 weeks prior to starting LDK378 is allowed), >4 weeks from thoracic radiotherapy to lung fields and have recovered from radiotherapy-related toxicities, ≥ 4 weeks from a major surgery, ≥ 3 weeks from prior chemotherapy or an investigational therapy, and/or ≥ 1 week from crizotinib therapy with recovery from treatment/surgery toxicities to \leq grade 2 or to their pre- treatment/surgery toxicities levels.
6. The following laboratory criteria have been met:
 - Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - Hemoglobin (Hgb) ≥ 8 g/dL
 - Platelets $\geq 75 \times 10^9/L$
 - Serum total bilirubin ≤ 1.5 x upper limit of normal (ULN), except for patients with Gilbert's syndrome who may be included if total bilirubin ≤ 3.0 x ULN and direct bilirubin ≤ 1.5 x ULN
 - Aspartate transaminase (AST) ≤ 3.0 x ULN, except for patients with liver metastasis, who are only included if AST ≤ 5.0 x ULN; alanine transaminase (ALT) ≤ 3.0 x ULN, except for patients with liver metastasis, who are only included if ALT ≤ 5.0 x ULN; alkaline phosphatase < 5.0 x ULN
 - Calculated or measured creatinine clearance (CrCL) ≥ 30 mL/min
 - Serum amylase ≤ 2 x ULN
 - Serum lipase \leq ULN
 - Fasting plasma glucose ≤ 175 mg/dL (≤ 9.8 mmol/L)
7. Patient must have the following laboratory values within normal limits or corrected to within normal limits with supplements before the first dose of ceritinib:
 - Potassium
 - Magnesium
 - Phosphorus
 - Total calcium (corrected for serum albumin)
8. Patient **does not have** a history of pancreatitis or history of increased amylase or lipase that was due to pancreatic disease.
9. Patient does not have a history of carcinomatous meningitis and patient does not have symptomatic brain metastases.
10. Patient **does not have** other concurrent severe and/or uncontrolled medical conditions (e.g. uncontrolled heart disease in the last 6 months, active or uncontrolled infection) that could cause unacceptable safety risks or compromise compliance with the treatment plan.
11. Patient **does not have** known history of interstitial lung disease or interstitial pneumonitis including clinically significant radiation pneumonitis (i.e. affecting activities of daily living or requiring therapeutic intervention).
12. Patient does not have clinically significant, uncontrolled heart disease and/or recent cardiac event (within 6 months), such as:
 - Unstable angina within 6 months prior to screening.
 - Myocardial infarction within 6 months prior to screening.
 - History of documented congestive heart failure (New York Heart Association functional classification III-IV).
 - Uncontrolled hypertension defined by a Systolic Blood Pressure (SBP) ≥ 160 mm Hg and/or Diastolic Blood Pressure (DBP) ≥ 100 mm Hg, with or without anti-hypertensive medication. Initiation or adjustment of antihypertensive medication (s) is allowed prior to screening.
 - Ventricular arrhythmias
 - Supraventricular and nodal arrhythmias not controlled with medication.
 - Other cardiac arrhythmia not controlled with medication.
 - Corrected QT (QTcF) > 470 ms using Fridericia's correction on the screening ECG (as mean of

triplicate ECG's).

13. Patient **does not have** history of hypersensitivity reaction to the active substance or to any of the excipients of LDK378 (microcrystalline cellulose, low substituted-hydroxypropylcellulose, sodium starch glycolate (type A), magnesium stearate, silica (colloidal anhydrous)).
14. Patient **does not have** impaired GI function or GI disease that may alter absorption of LDK378.
15. Patient is **not receiving medications** that meet one of the following criteria and that cannot be discontinued at least 1 week prior to the start of treatment with LDK378 and for the duration of the program:
 - Strong inhibitors or strong inducers of CYP3A4/5 (please refer to medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm or druginteractioninfo.org)
 - Medications with a low therapeutic index that are primarily metabolized by CYP3A4/5 and/or CYP2C9 (please refer to medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm or druginteractioninfo.org)
 - Medications with a known risk of prolonging the QT interval or inducing Torsades de Pointes.
 - Receiving treatment with warfarin sodium (Coumadin) or any other coumadin-derived anti-coagulant
 - Receiving unstable or increasing doses of corticosteroids. If patients are on corticosteroids for endocrine deficiencies or tumor-associated symptoms (non-CNS), dose must have been stabilized (or decreasing) for at least 5 days before first dose of treatment.
 - Patient has had major surgery (e.g., intra-thoracic, intra-abdominal or intra-pelvic) within 4 weeks prior to starting treatment or has not recovered from side effects of such procedure. Video-assisted thoracic surgery (VATS) and mediastinoscopy will not be counted as major surgery and patients can receive treatment ≥ 1 week after these procedures
 - Receiving enzyme-inducing anticonvulsives
16. Sexually active males have agreed to use a condom during intercourse while taking the drug and for 30 days after the last dose of program drug, and should not father a child in this period. A condom is required to be used also by vasectomized men in order to prevent delivery of the drug via seminal fluid.
17. Women of child-bearing potential, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, unless they are using highly effective methods of contraception during dosing and for 3 months after stopping medication. Highly effective contraception methods include:
 - Total abstinence (when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject. Periodic abstinence (e.g., calendar, ovulation, symptothermal, post-ovulation methods) and withdrawal are not acceptable methods of contraception
 - Female sterilization (have had surgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy), total hysterectomy, or tubal ligation at least six weeks before taking study treatment. In case of oophorectomy alone, only when the reproductive status of the woman has been confirmed by follow up hormone level assessment
 - Male sterilization (at least 6 months prior to screening). The vasectomized male partner should be the sole partner for that subject
 - Use of oral, injected or implanted hormonal methods of contraception or placement of an intrauterine device (IUD) or intrauterine system (IUS), or other forms of hormonal contraception that have comparable efficacy (failure rate $< 1\%$), for example hormone vaginal ring or transdermal hormone contraception. In case of use of oral contraception women should have been stable on the same pill for a minimum of 3 months before taking study treatment.

Rules for participation

1. For submission of a request, the following steps have to be taken:

- An unsolicited request form to be completed by the treating physician for individual patient supply including a written motivation by the treating physician to enrol the patient within this program.
- A signed declaration form of the physician including the fact that the treating physician is personally responsible for the use of the medical need medication, that the patient has a chronic and/or severe disease that cannot be treated with the current marketed products in this indication, that the patient will be informed in a clear and complete manner and sign the informed consent form accordingly and that the physician is committed to report (S)AEs as outlined in the protocol.
- A signed protocol signature page to confirm that the physician is trained on the protocol by reading it carefully.

2. The unsolicited request form, the declaration forms of the physician and the protocol signature page has to be sent to Novartis Pharma Belgium (by fax on 02/246 18 73).

3. Internal evaluation of the request by Novartis Pharma Belgium including obtaining advice from the medical director of Novartis global responsible for Zykadia.

The total duration between initial application and delivery of the medication will be approximately 7 working days due to the internal approval procedure.

During this procedure, the responsible physician of the medical department of Novartis Belgium checks the completeness and feasibility of the application and gives a reasoned advice about the eligibility of the patient for this treatment and inclusion in this program.

The opinion of the medical director of Novartis global responsible for Zykadia® will be asked as well according to the internal Novartis procedure.

The product will only be made available when the responsible physician of Novartis Belgium gives a positive advice about the admissibility of the patient in the program.

The responsible of the program will make the medicinal product available following the disposable modalities to the treating physician.

Duration of the program	<p>This program will start as soon as this program is approved by the FAMHP (Federal Agency Medicines and Health). Zykadia will be provided free of charge by Novartis Pharma. Total duration between unsolicited request and delivery of the medication will be approximately 7 working days.</p> <p>Inclusion in this program will end when drug reimbursement is obtained or when Novartis Pharma decides to discontinue this program in case of reimbursement refusal for this indication or in the light of newly emerged scientific data. Patients who are included in this program until that time and do not meet reimbursement criteria or in case when drug reimbursement is not obtained will be further treated with Zykadia for as long as treatment with Zykadia is beneficial. If the FAMHP after evaluation concludes that Zykadia no longer meets the criteria of Medical Need product, this program will end as well. The treating physician can also decide according to his clinical judgment to discontinue treatment, if the patients is no longer benefiting from continuation of the treatment. The patient can also decide at any time to end his participation.</p>
Conditions of distribution	<p>The medication is sent to the hospital pharmacy of the hospital of the treating physician.</p>
Responsible of the program	<p><u>Physician responsible for the program</u> Dr. Stefaan Vancayzeele Chief Scientific Officer Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 stefaan.vancayzeele@novartis.com</p> <p><u>Person responsible for the program and available for questions</u> Karen Detournay Medical Advisor Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Phone: +32 (0)2 246 17 83 karen.detournay@novartis.com</p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused medication needs to be returned to Novartis Pharma and destroyed in a local Novartis facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program.</p> <p>If drug is to be returned to Novartis for destruction contact Novartis Belgium to make arrangements for drug return.</p>
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>The current safety data reflect exposure to Zykadia in 525 patients with tumors confirmed to have genetic abnormalities in ALK (515 ALK-positive NSCLC patients and 10 non-NSCLC patients) and treated at the dose of 750 mg in four open-label, single-arm clinical studies.</p> <p>ADRs with an incidence of $\geq 10\%$ were diarrhea, nausea, vomiting, fatigue, liver laboratory test abnormalities, abdominal pain, decreased appetite, constipation, rash, blood creatinine increased, esophageal disorder and anemia.</p> <p>Grade 3-4 ADRs with an incidence of $\geq 5\%$ were liver laboratory test abnormalities, fatigue, diarrhea, nausea and hyperglycemia.</p> <p>The complete information can be found in the Product Information document on the EMA website: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003819/human_med_001860.jsp&mid=WC0b01ac058001d124</p>

Nom du médicament	Zykadia® (ceritinib)
Nom de la substance active	<p><u>Zykadia 150 mg, gélule</u> Chaque gélule contient 150 mg de céritinib</p> <p><u>Contenu de la gélule</u> Cellulose microcristalline L-hydroxypropylcellulose faiblement substituée Glycolate sodique d'amidon (type A) Stéarate de magnésium Silice colloïdale anhydre</p> <p><u>Enveloppe de la gélule</u> Gélatine Indigotine (E132) Dioxyde de titane (E171)</p> <p><u>Encre d'impression</u> Vernis à la gomme laque (blanchie, déparaffinée) 45 % Oxyde de fer noir (E172) Propylène glycol Hydroxyde d'ammonium 28 %</p>
Indication et conditions d'utilisation	<p>Programme d'aide médicale avec le LDK378 pour les patients avec un cancer du poumon non à petites cellules ALK positif qui ont reçu un traitement antérieur avec le crizotinib.</p> <p>Le LDK378 sera pris oralement une fois par jour à la dose de 750 mg (5 capsules de 150 mg de LDK378) en continu. Le médecin doit demander au patient de prendre le LDK378 exactement comme il a été prescrit.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Le patient doit prendre le LDK378 une fois par jour à peu près au même moment de la journée ; le matin, l'après-midi ou le soir. ○ Le patient doit prendre le LDK378 à jeun (c.à.d. sans nourriture ou boissons, sauf de l'eau) au moins 2 heures avant ou 2 heures après un repas léger. <p>Chaque dose de LDK378 doit être prise avec un verre d'eau et avalée sur une période la plus courte possible (c.à.d. pas plus lentement qu'une capsule toutes les deux minutes). Le patient doit avaler les capsules entières et ne pas les mâcher ou les ouvrir.</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p><u>Critères de sélection</u></p> <p>La réponse doit être "oui" ou "pas applicable" si c'est une option. (Si la réponse à un critère est « non » le patient n'est pas éligible pour le programme d'aide médicale).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le patient adulte est diagnostiqué avec un cancer du poumon avancé non à petites cellules ALK positif. Le statut ALK-positif doit être établi avant le début du traitement par Zykadia®, sur base d'une méthode d'analyse ALK précise et validée, effectuée par un laboratoire qui a démontré ses compétences dans la méthode spécifique utilisée. 2. Le patient a été prétraité avec le crizotinib. 3. Le patient a une progression de la maladie au moment de la sélection ou est intolérant à un traitement antérieur. Le patient n'est pas éligible pour une étude clinique avec le Zykadia® et/ou une étude clinique dans l'indication de ce programme. Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et commercialement disponibles, suivant les recommandations cliniques, pour des raisons d'efficacité et/ou de sécurité. 4. Le patient a un indice de performance (WHO) de 0-2. 5. Le patient est à >2 semaines d'un traitement par radiothérapie (y compris une

radiothérapie des vertèbres thoraciques et côtes) et a récupéré des toxicités associées (une radiothérapie palliative pour lésions osseuses ≤ 2 semaines avant de démarrer le LDK378 est autorisée), à >4 semaines d'une radiothérapie thoracique des champs pulmonaires et a récupéré des toxicités associées, à ≥ 4 semaines d'une chirurgie majeure, à ≥ 3 semaines d'une chimiothérapie antérieure ou d'un traitement sous étude, et/ou à ≥ 1 semaine d'un traitement par crizotinib avec récupération des toxicités associées à ces traitements/chirurgies vers \leq grade 2 ou vers le degré avant le traitement/la chirurgie.

6. Les critères de laboratoires suivants doivent être atteints:

- Neutrophiles absolus (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
- Hémoglobine (Hgb) ≥ 8 g/dL
- Plaquettes $\geq 75 \times 10^9/L$
- Bilirubine totale sérique $\leq 1.5 \times$ limite maximale normale (ULN), sauf pour des patient avec un syndrome de Gilbert qui peuvent être inclus avec une bilirubine totale de $\leq 3.0 \times$ ULN et une bilirubine indirecte de $\leq 1.5 \times$ ULN
- Aspartate transaminase (AST) $\leq 3.0 \times$ ULN, sauf pour les patients avec des métastases hépatiques, qui peuvent être inclus si l'AST est $\leq 5.0 \times$ ULN; alanine transaminase (ALT) $\leq 3.0 \times$ ULN, sauf pour les patients avec des métastases hépatiques qui peuvent être inclus si l'ALT est $\leq 5.0 \times$ ULN; alkaline phosphatase $< 5.0 \times$ ULN
- Clearance de la créatinine calculée ou mesurée (CrCL) ≥ 30 mL/min
- Amylase sérique $\leq 2 \times$ ULN
- Lipase sérique \leq ULN
- Glucose plasmatique à jeun ≤ 175 mg/dL (≤ 9.8 mmol/L)

7. Les patients doivent avoir les valeurs de laboratoire suivantes dans les limites de la normale ou corrigées par une supplémentation pour atteindre les limites de la normale avant la première dose de ceritinib:

- Potassium
- Magnésium
- Phosphore
- Calcium total (corrigé pour l'albumine sérique)

8. Le patient **n'a pas** d'historique de pancréatite ou d'une augmentation de l'amylase ou de la lipase causé par une affection pancréatique.

9. Le patient **n'a pas** d'historique de méningite carcinomateuse et la patient n'a pas de métastases cérébrales symptomatiques.

10. Le patient **n'a pas** d'autre affection médicale sérieuse et/ou non contrôlée (p.ex. maladie cardiaque non contrôlée dans les derniers 6 mois, infection active ou non contrôlée) concurrente qui peut présenter un risque inacceptable de sécurité ou qui peut compromettre la compliance avec le programme de traitement.

11. Le patient **n'a pas** d'historique connu d'une affection interstitielle pulmonaire ou de pneumonie interstitielle y compris une pneumonie par radiation cliniquement significative (p.ex. qui affecte les activités de la vie quotidienne ou qui demandent une intervention thérapeutique).

12. Le patient **n'a pas** d'affection cardiaque non contrôlée et/ou d'évènement cardiaque récent (dans les 6 mois) significatif d'un point de vue clinique, comme :

- Angine instable dans les 6 mois avant la sélection.
- Infarctus du myocarde dans les 6 mois avant la sélection.
- Historique d'insuffisance cardiaque congestive documentée (classification fonctionnelle du New York Heart Association III-IV).
- Hypertension non contrôlée définie comme une tension systolique (SBP) ≥ 160 mm Hg et/ou une tension diastolique (DBP) ≥ 100 mm Hg, avec ou sans traitement anti-

- hypertensif. L'initiation ou l'adaptation de traitements anti-hypertensifs est autorisé avant la sélection.
- Arythmies ventriculaires
 - Arythmies supraventriculaires et nodales non contrôlées par un traitement.
 - Autres arythmies cardiaques non contrôlées par un traitement.
 - QT (QTcF) corrigé >470 ms en utilisant la correction de Fridericia lors de l'ECG de sélection (moyenne d'un ECG triple).
13. Le patient **n'a pas** d'historique de réaction allergique sévère à la substance active ou aux excipients du LDK378 (cellulose microcristalline , L-hydroxypropylcellulose faiblement substituée, glycolate sodique d'amidon (type A), stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre).
14. Le patient **n'a pas** de problèmes gastro-intestinaux ou d'affection gastro-intestinale qui peut altérer l'absorption du LDK378.
15. Le patient **ne reçoit pas** de traitements avec une des caractéristiques suivantes qui ne peut pas être arrêté au moins une semaine avant le début du traitement avec le LDK378 et pour la durée du programme:
- Inhibiteurs puissants ou inducteurs puissants du CYP3A4/5 (liste à consulter sur medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm ou druginteractioninfo.org)
 - Médicaments avec un indice thérapeutique faible qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4/5 et/ou CYP2C9 (liste à consulter sur medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm ou druginteractioninfo.org)
 - Médicaments avec un risque connu de prolonger l'intervalle QT ou d'induire des Torsades de Pointes.
 - Traitement avec du sodium de warfarin (Coumadin) ou n'importe quel autre anticoagulant dérivé de la coumadine.
 - Doses instables ou en augmentation de corticostéroïdes. Si les patients reçoivent des corticostéroïdes pour un déficit endocrinien ou pour des symptômes associés à leur tumeur (non-CNS), la dose doit être stable (ou en diminution) depuis au moins 5 jours avant la première dose du traitement.
 - Patient ayant eu une chirurgie majeure (p. ex., intra-thoracique, intra-abdominale or intra-pelvienne) dans les 4 semaines avant le début du traitement ou qui n'a pas récupéré des effets secondaires de ce type de procédure. Une chirurgie thoracique assistée par vidéo (VATS) et une médiastinoscopie ne sont pas considérées comme des chirurgies majeures et les patients peuvent recevoir le traitement ≥ 1 semaines après ces procédures.
 - Des antiépileptiques inducteurs d'enzymes.
16. Les hommes sexuellement actifs doivent accepter d'utiliser un préservatif lors de contacts sexuels pendant la prise du traitement et encore 30 jours après la dernière dose du médicament du programme, et ne doivent pas concevoir d'enfant pendant cette période. Un préservatif doit aussi être utilisé chez les hommes vasectomisés pour éviter de transmettre le médicament par le liquide séminal.
17. Les femmes qui peuvent avoir des enfants, défini comme les femmes qui peuvent physiologiquement tomber enceinte, sauf si elles acceptent d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant la prise du LDK378 et encore 3 mois après la dernière dose du LDK378. Ces méthodes de contraception hautement efficaces comprennent :
- Abstinence totale, si cela correspond à votre mode de vie préféré et habituel. En revanche, l'abstinence périodique - telle que les méthodes du calendrier, de l'ovulation, la méthode symptothermique, les méthodes de post-ovulation et le retrait – n'est pas une méthode de contraception acceptable.

- Stérilisation féminine (si vous avez subi une stérilisation chirurgicale par ovariectomie bilatérale avec ou sans hystérectomie), hystérectomie totale ou ligature des trompes au moins six semaines avant de prendre le traitement. Dans le cas d'une ovariectomie seule, le statut reproductif de la patiente doit avoir été confirmé par un suivi des taux hormonaux.
 - Stérilisation de votre partenaire masculin (au moins 6 mois avant le début du traitement). Le partenaire masculin stérilisé doit être le seul partenaire.
 - Utilisation de formes orales, injectables ou implantables de méthodes de contraception hormonales ou pose d'un dispositif intra-utérin (DIU) ou d'un stérilet, ou d'autres méthodes de contraception hormonale qui ont une efficacité comparable (taux d'échec < 1%), par exemple un anneau vaginal hormonal ou une contraception hormonale transdermique.
- Dans le cas d'un moyen de contraception oral, il faudra que vous ayez utilisé la même pilule, à une dose stable, pendant un minimum de 3 mois avant le début de la prise du traitement.

Règles pour participer

1. Pour la soumission d'une demande, les étapes suivantes doivent être suivies:

- Un formulaire de demande non-sollicitée doit être complété par le médecin pour une demande individuelle par patient comprenant une motivation écrite du médecin pour inclure le patient dans ce programme.
- Un formulaire de déclaration signé par le médecin incluant le fait qu'il est personnellement responsable pour l'utilisation du médicament d'aide médicale, que le patient a une affection chronique et/ou sérieuse qui ne peut pas être traitée avec les traitements actuellement disponibles sur le marché dans cette indication, que le patient sera informé de façon claire et complète et signera le formulaire de consentement à cet effet et que le médecin rapportera les (S)Aes comme défini dans le protocole.
- La page de signature du protocole signée pour confirmer que le médecin a été formé au protocole en le lisant attentivement.

2. Le formulaire de demande non-sollicité, le formulaire de déclaration du médecin et la page de signature du protocole doivent être envoyés à Novartis Pharma Belgique (par fax au numéro 02/246 18 73).

3. Une évaluation interne de la demande par Novartis Pharma Belgique incluant l'obtention de l'approbation de la demande par le directeur médical de Novartis global responsable pour le Zykadia.

La durée totale entre la demande initiale et la livraison du médicament durera à peu près 7 jours ouvrables suite à la procédure d'approbation interne.

Pendant cette procédure, le médecin responsable du département médical de Novartis Belgique vérifie si la demande est complète et recevable et donne un avis raisonné si le patient est éligible pour recevoir le traitement et être inclut dans ce programme.

Selon la procédure interne de Novartis, l'opinion du directeur médical de Novartis global responsable pour le Zykadia sera aussi demandée.

Le traitement ne sera donné que si le médecin responsable du département médical de Novartis Belgique donne un avis favorable concernant l'admission du patient dans le programme.

Le responsable du programme mettra le Zykadia à disposition pour envoi vers le médecin sur base de cet avis raisonné.

Durée	<p>Ce programme débutera dès qu'il sera approuvé par la FAMHP (Federal Agency Medicines and Health). Le Zykadia sera fourni gratuitement par Novartis Pharma.</p> <p>La durée totale entre la demande non-sollicitée et la délivrance du traitement sera approximativement 7 jours ouvrables.</p> <p>L'inclusion dans ce programme se terminera quand le remboursement du médicament aura été obtenu ou si Novartis Pharma décide d'arrêter ce programme en cas de refus de remboursement pour cette indication ou si de nouvelles données scientifiques sont disponibles qui vont dans ce sens. Les patients inclus dans ce programme jusqu'alors et qui n'entrent pas dans les critères de remboursement continueront leur traitement par Zykadia aussi longtemps qu'ils en bénéficieront. Si la FAMPH conclut lors d'une évaluation que le Zykadia n'entre plus dans les critères d'un médicament d'aide médicale, le programme sera terminé. Le médecin peut aussi décider d'arrêter le traitement sur base de son jugement clinique, si le patient ne bénéficie plus d'une continuation. Le patient peut aussi décider d'arrêter sa participation à tout moment.</p>
Conditions de distribution	<p>Le médicament sera envoyé à la pharmacie de l'hôpital du médecin.</p>
Responsable	<p><u>Médecin responsable du programme</u> Dr. Stefaan Vancayzeele Chief Scientific Officer Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 stefaan.vancayzeele@novartis.com</p> <p><u>Personne responsable du programme et disponible en cas de questions</u> Karen Detournay Conseiller Médical Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgique Tel: +32 (0)2 246 17 83 karen.detournay@novartis.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament non-utilisé doit être retourné vers Novartis Pharma et détruit dans une facilité locale de Novartis dès que possible après l'arrêt du programme d'aide médicale pour le patient.</p> <p>Si des médicaments doivent être retournés vers Novartis, contactez Novartis Belgique pour arranger le retour des médicaments.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Les données de sécurité actuelles reflètent l'exposition au Zykadia de 525 patients avec des tumeurs confirmées comme ayant une anomalie génétique de l'ALK (515 patients ALK-positifs NSCLC et 10 non-NSCLC) traités à la dose de 750 mg dans quatre études cliniques ouvertes à un bras. Les effets indésirables avec une incidence de $\geq 10\%$ étaient diarrhée, nausée, vomissements, fatigue, tests de laboratoires hépatiques anormaux, douleur abdominale, diminution de l'appétit, constipation, éruption cutanée, augmentation de la créatinine sanguine, problèmes de l'œsophage et anémie.</p> <p>Les effets indésirables de grade 3-4 avec une incidence $\geq 5\%$ étaient tests de laboratoires hépatiques anormaux, fatigue, diarrhée, nausée et hyperglycémie.</p> <p>Les informations complètes peuvent être retrouvées dans la notice sur le site internet de l'EMA : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003819/hu</p>

man_med_001860.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Naam geneesmiddel	Zykadia® (ceritinib)
Naam actieve substantie	<p><u>Zykadia 150 mg harde capsules</u> Elke harde capsule bevat 150 mg ceritinib</p> <p><u>Capsule-inhoud</u> Microkristallijne cellulose Laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose Natriumzetmeelglycolaat (type A) Magnesiumstearaat Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij</p> <p><u>Capsule-omhulsel</u> Gelatine Indigotine (E132) Titaniumdioxide (E171)</p> <p><u>Drukinkt</u> Schellak (gebleekt, ontwaxt) glazuur 45% Zwart ijzeroxide (E172) Propyleenglycol Ammoniumhydroxide 28%</p>
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Medisch nood programma met LDK378 voor ALK positieve NSCLC patiënten die een voorafgaande behandeling hebben gekregen met crizotinib.</p> <p>LDK378 zal continu oraal ingenomen worden één keer per dag aan een dosis van 750 mg (5 capsules van 150 mg LDK378). De behandelende arts moet de patiënt vragen om LDK378 in te nemen precies zoals voorgeschreven.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ De patiënt moet LDK378 één keer per dag innemen op ongeveer hetzelfde tijdstip 's morgens, in de namiddag of 's avonds. ○ De patiënt moet LDK378 nuchter innemen (d.w.z. zonder eten of drinken, behalve water) tenminste 2 uur voor of twee uur na een lichte maaltijd. ○ Elke dosis LDK378 moet met een glas water ingenomen worden over een zo kort mogelijke tijdsspanne (d.w.z. niet trager dan 1 capsule om de 2 minuten). De patiënt moet de volledige capsule inslikken en ze niet kauwen of openen.
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Selectiecriteria</p> <p>Het antwoord moet overal “ja” of “niet van toepassing” zijn waar toegelaten. (Als één van de antwoorden “neen” is kan de patiënt niet deelnemen aan het medisch nood programma).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De volwassen patiënt heeft een diagnose van gevorderde ALK-positieve NSCLC. De ALK positieve status moet bepaald worden voor de start van de Zykadia® behandeling, op basis van een accurate en gevalideerde test, uitgevoerd door een labo met bewezen ervaring in de gebruikte methode. 2. De patiënt werd eerder behandeld met crizotinib. 3. De patiënt vertoont een progressie van de ziekte bij selectie of is intolerant aan een voorafgaande behandeling. De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie met Zykadia® en/of een klinische studie in dezelfde indicatie als dit programma. De patiënt kan niet op bevredigende wijze behandeld worden met de goedgekeurde en commercieel beschikbare alternatieve behandelingen, volgens de klinische aanbevelingen, omwille van werkzaamheids- en/of veiligheidsredenen. 4. De patiënt heeft een functionele status (WHO) van 0-2.

5. De patiënt is > 2 weken van een behandeling met radiotherapie (met inbegrip van radiotherapie van de thoracale wervels en ribben) en hersteld van de verbonden toxiciteiten (palliatieve radiotherapie voor botletsels ≤ 2 weken voor de start van LDK378 is toegestaan), > 4 weken van een thoracale radiotherapie van de longvelden en hersteld van de verbonden toxiciteiten, ≥ 4 weken van een belangrijke chirurgische ingreep, ≥ 3 weken van een voorafgaande chemotherapie of een experimentele behandeling, en/of ≥ 1 week van een crizotinib behandeling met herstel van toxiciteiten verbonden aan de behandeling/chirurgie tot een graad ≤ 2 of tot de graad voor de behandeling/chirurgie.
6. De volgende labowaarden moeten bereikt worden:
 - Absolute neutrofielen telling (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - Hemoglobine (Hgb) ≥ 8 g/dL
 - Bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/L$
 - Totale serum bilirubine ≤ 1.5 x bovenste limiet van de normaalwaarde (ULN), behalve voor patiënten met een syndroom van Gilbert die kunnen deelnemen indien de totale bilirubine ≤ 3.0 x ULN en de directe bilirubine ≤ 1.5 x ULN zijn.
 - Aspartaat transaminase (AST) ≤ 3.0 x ULN, behalve voor patiënten met levermetastasen die kunnen deelnemen indien AST ≤ 5.0 x ULN; alanine transaminase (ALT) ≤ 3.0 x ULN, behalve voor patiënten met levermetastasen die kunnen deelnemen indien ALT ≤ 5.0 x ULN; alkaline fosfatase < 5.0 x ULN
 - Berekende of gemeten creatinine clearance (CrCL) ≥ 30 mL/min
 - Serum amylase ≤ 2 x ULN
 - Serum lipase \leq ULN
 - Nuchtere plasma glucose ≤ 175 mg/dL (≤ 9.8 mmol/L)
7. De patiënten moeten de volgende labowaarden binnen de normaalwaarden hebben of gecorrigeerd met supplementen tot de normaalwaarden voor de eerste dosis ceritinib:
 - Kalium
 - Magnesium
 - Fosfor
 - Totale calcium (gecorrigeerd voor serum albumine)
8. De patiënten **hebben geen** voorgeschiedenis van pancreatitis of verhoogde amylase of lipase door aandoeningen van de pancreas.
9. De patiënten **hebben geen** voorgeschiedenis van carcinomateuze meningitis en de patiënt heeft geen symptomatische hersenmetastasen.
10. De patiënten **hebben tegelijkertijd geen** andere ernstige en/of niet-gecontroleerde medische aandoeningen (vb. niet gecontroleerde hartaandoeningen in de laatste 6 maanden, actieve of niet gecontroleerde infecties) dat een niet aanvaardbaar veiligheidsrisico zou betekenen of de naleving van het behandelingsplan in het gedrang zou brengen.
11. De patiënt **heeft geen** voorgeschiedenis van interstitiële longziekte of interstitiële pneumonie inclusief een klinisch significante bestralingspneumonie (vb. dat een impact heeft op de dagelijkse activiteiten of een therapeutische interventie vereist).
12. De patiënt **heeft geen** klinisch significante, niet gecontroleerde hartaandoening en/of recente cardiale event (binnen de 6 maanden), waaronder:
 - Instabiele angina in de 6 maanden voor de selectie
 - Myocardinfarct in de 6 maanden voor de selectie
 - Voorgeschiedenis van gedocumenteerd congestief hartfalen (New York Heart

Association functionele classificatie III-IV)

- Niet-gecontroleerde hypertensie gedefinieerd als een systolische bloeddruk (SBP) ≥ 160 mm Hg en/of een diastolische bloeddruk (DBP) ≥ 100 mm Hg, met of zonder anti-hypertensieve medicatie. De start of aanpassing van anti-hypertensieve medicatie(s) is toegestaan voor de selectie.
 - Ventriculaire aritmieën.
 - Supraventriculaire en nodale aritmieën die niet gecontroleerd zijn met medicatie.
 - Andere cardiale aritmieën die niet gecontroleerd zijn door medicatie.
 - Een gecorrigeerde QT (QTcF) > 470 ms gebruik makend van de correctie van Fridericia op de selectie-ECG (gemiddelde van een tripel ECG).
13. De patiënt **heeft geen** voorgeschiedenis van een overgevoelighedsreactie op het actief bestanddeel of de excipiënten van LDK378 (microkristallijne cellulose, laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A), magnesiumstearaat, siliciumdioxide, colloïdaal watervrij).
14. De patiënt **heeft geen** verminderde GI functie of GI aandoening dat een effect kan hebben op de absorptie van LDK378.
15. De patiënt **krijgt geen medicatie** dat één van de volgende eigenschappen heeft en dat niet kan gestopt worden minstens één week voor de start van de behandeling met LDK378 en gedurende de duur van het programma:
- Sterke inhibitoren of sterke inductoren van CYP3A4/5 (zie ook medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm or druginteractioninfo.org)
 - Geneesmiddelen met een lage therapeutische index die voornamelijk via CYP3A4/5 en/of CYP2C9 worden gemetaboliseerd (zie ook medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm or druginteractioninfo.org)
 - Geneesmiddelen met een gekend risico van verlenging van het QT interval of die Torsades de Pointes veroorzaken.
 - Een behandeling met natrium-warfarine (Coumadin) of eender welke andere coumadine-afgeleide antistollingsbehandeling.
 - Een niet-stabiele of toenemende dosis corticosteroiden. Indien patiënten corticosteroiden krijgen voor endocriene deficiënties or tumor-gerelateerde symptomen (niet centraal-zenuwstelsel), dan moet de dosis gestabiliseerd zijn (of afnemen) gedurende tenminste 5 dagen voor de eerste dosis behandeling.
 - De patiënt onderging een belangrijke chirurgische ingreep (vb. intra-thoracaal, intra-abdominaal of intra-pelvien) in de 4 weken voor de start van de behandeling of is nog niet hersteld van de bijwerkingen van deze procedure. Video-begeleide thoracale chirurgie (VATS) en mediastinoscopie worden niet beschouwd als een belangrijke chirurgische ingreep en de patiënten kunnen de behandeling krijgen ≥ 1 week na deze procedures.
 - Patiënten die enzyme-inducerende anticonvulsiva krijgen.
16. Seksueel actieve mannen moeten akkoord gaan met het gebruik van een condoom tijdens de geslachtsgemeenschap terwijl ze de medicatie innemen en tot 30 dagen na de laatste dosis van de medicatie van het programma en mogen geen kind verwekken tijdens deze periode. Een condoom moet ook gebruikt worden door gevasectomiseerde mannen om het doorgeven van het geneesmiddel via het zaadvocht te vermijden.
17. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, dit zijn vrouwen die fysiologisch zwanger kunnen worden, tenzij zij akkoord gaan met het gebruik van een zeer effectieve methode van contraceptie terwijl ze de medicatie krijgen en dit tot 3 maanden na de laatste dosis. Effectieve contraceptiemethoden zijn:

- totale onthouding, als dat strookt met uw gebruikelijke levenswijze en uw voorkeur wegdraagt. Periodieke onthouding zoals de kalender-, de ovulatie-, de symptomen-en-temperatuur- en postovulatiemethode en terugtrekking zijn geen aanvaardbare methoden van contraceptie.
- sterilisatie van de vrouw (chirurgische bilaterale ovariectomie met of zonder hysterectomie), totale hysterectomie of eileiderligatuur minstens 6 weken voor de start van de behandeling. In het geval van alleen een ovariectomie moet de reproductieve status van de vrouw bevestigd worden door opvolging van de hormonale spiegels.
 - Sterilisatie van de mannelijke partner (tenminste 6 maanden voor de start van de behandeling). De gesteriliseerde mannelijke partner moet de enige partner zijn.
- gebruik van orale, injecteerbare of ingeplante hormonale methoden van contraceptie of de plaatsing van een intra-uterien device (spiraaltje) of een intra-uterien systeem (IUS), of andere vormen van hormonale contraceptie met een vergelijkbare werkzaamheid (< 1% falen), bijvoorbeeld een hormonale vaginale ring of een transdermale hormonale contraceptie.

In geval van orale contraceptie moet dezelfde pil met een stabiele dosis minstens 3 maanden ingenomen zijn vooraleer met de studiebehandeling te starten

Regels voor deelname

1. Voor het indienen van een aanvraag moeten de volgende stappen ondernomen worden:

- Een formulier voor niet-gesolliciteerde aanvraag moet ingevuld worden door de behandelende arts voor de individuele patiëntenaanvraag met zijn geschreven motivatie om de patiënt in dit programma op te nemen.
- Een getekend declaratieformulier van de arts met vermelding dat de behandelende arts persoonlijk verantwoordelijk is voor het gebruik van de medische nood medicatie, dat de patiënt een chronische en/of ernstige aandoening heeft dat niet behandeld kan worden met de huidige geneesmiddelen op de markt in deze indicatie, dat de patiënt informatie zal krijgen op een duidelijke en volledige manier en het toestemmingsformulier zal ondertekenen en dat de arts de (S)AEs zal rapporteren zoals bepaald in het protocol.
- Een getekende protocol ondertekeningspagina om te bevestigen dat de arts kennis heeft gekregen van het protocol door deze zorgvuldig te lezen.

2. Het aanvraagformulier, het declaratieformulier van de arts en de protocol ondertekeningspagina moeten naar Novartis Pharma België gestuurd worden (per fax op het nummer 02/246 18 73).

3. Interne evaluatie van de aanvraag door Novartis Pharma België met inbegrip van het verkrijgen van de goedkeuring van de aanvraag door de medische directeur van Novartis global dat verantwoordelijk is voor Zykadia.

De totale duur tussen de initiële aanvraag en het afleveren van de medicatie zal ongeveer 7 werkdagen bedragen door de interne goedkeuringsprocedure. Gedurende deze procedure zal de verantwoordelijke arts van het medische departement van Novartis België de volledigheid en ontvankelijkheid van de aanvraag nakijken en een gestaafd advies geven of de patiënt in aanmerking komt voor deze behandeling en aan dit programma kan deelnemen.

Volgens de interne Novartis procedure zal het advies van de medische directeur van

	<p>Novartis global dat verantwoordelijk is voor Zykadia ook gevraagd worden. Het product zal enkel na positief advies van de verantwoordelijke arts van Novartis België over het in aanmerking komen van de patiënt voor dit programma ter beschikking worden gesteld. Op basis van het gestaafd advies van de verantwoordelijke arts zal de verantwoordelijke voor het programma Zykadia ter beschikking stellen voor verzending naar de behandelende arts.</p>
--	--

<p>Looptijd</p>	<p>Dit programma zal starten van zodra het werd goedgekeurd door de FAMHP (Federal Agency Medicines and Health). Zykadia zal zonder kosten worden verstrekt door Novartis Pharma.</p> <p>De totale duur tussen de niet-gesolliciteerde aanvraag en het ter beschikking stellen van de medicatie zal ongeveer 7 werkdagen bedragen.</p> <p>De inclusie in dit programma zal eindigen wanneer de terugbetaling van het geneesmiddel verkregen werd of wanneer Novartis Pharma beslist dit programma stop te zetten in geval de terugbetaling van het geneesmiddel niet verkregen wordt of in geval nieuwe wetenschappelijke gegevens in die zin aan het licht komen. Patiënten die tot dan in dit programma opgenomen werden en die niet aan de terugbetalingscriteria beantwoorden of in het geval de terugbetaling van het geneesmiddel niet wordt verkregen zullen verder met Zykadia behandeld worden zolang zij er baat bij hebben. Indien de FAMHP na een evaluatie besluit dat Zykadia niet meer een de criteria voor een medische nood geneesmiddel beantwoordt zal dit programma ook eindigen. De behandelende arts kan ook beslissen de behandeling te stoppen op basis van zijn klinisch oordeel als de patiënt geen baat meer heeft bij een verderzetting van de medicatie. De patiënt kan ook op elk moment beslissen zijn deelname te stoppen.</p>
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>Het geneesmiddel zal naar de ziekenhuisapothek gestuurd worden van de behandelende arts.</p>
<p>Verantwoordelijke</p>	<p><u>Verantwoordelijke arts voor het programma</u> Dr. Stefaan Vancayzeele Chief Scientific Officer Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 stefaan.vancayzeele@novartis.com</p> <p><u>Verantwoordelijke persoon voor het programma en persoon beschikbaar voor vragen</u> Karen Detournay Medisch Adviseur Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde België Phone: +32 (0)2 246 17 83 karen.detournay@novartis.com</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Alle ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk teruggestuurd worden naar Novartis Pharma en in de lokale Novartis faciliteiten vernietigd worden nadat de patiënt het medisch nood programma is gestopt.</p> <p>Indien de medicatie naar Novartis Pharma teruggestuurd moet worden moet u Novartis België contacteren voor de regeling van de terugzending.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De huidige veiligheidsgegevens weerspiegelen de blootstelling aan Zykadia van 525 patiënten met tumoren met bevestigde genetische anomalieën van ALK (515 ALK-positieve NSCLC patiënten en 10 niet-NSCLC patiënten) die werden behandeld aan de dosis van 750 mg in vier open-label, éénarmige klinische studies.</p> <p>Bijwerkingen met een voorkomen van $\geq 10\%$ waren diarree, misselijkheid, overgeven, vermoeidheid, abnormale leverlabostesten, buikpijn, verminderde eetlust, constipatie,</p>

	<p>huiduitslag, stijging van creatinine in het bloed, slokdarmproblemen en anemie. Graad 3-4 bijwerkingen met een voorkomen $\geq 5\%$ waren abnormale leverlabotesten, vermoeidheid, diarree en hyperglycemie. De volledige informatie kan teruggevonden worden in de bijsluiters op de EMA website: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003819/human_med_001860.jsp&mid=WC0b01ac058001d124</p>
--	--