



[Summarized Information for publication English](#)

[Informations résumées Français](#)

[Samengevatte informatie Nederlands](#)

Summarized Information_English

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

	<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Known hypersensitivity to the drug, study drug class, or excipients in the formulations of the drug. - Prior treatment with other second generation anti-androgens. - Uncontrolled hypertension as indicated by a resting systolic blood pressure (BP) ≥ 160 mmHg or diastolic BP ≥ 100 mmHg despite medical management. - The patient has a condition (such as medical history, current physical condition) that would make his participation not in his best interest, as judged by the physician.
Duration of the program	<p>This program starts once approved by the national competent authorities (FAGG/AFMPS) and after FDA approval of the indication in scope of this MNP, and MNP batches are produced and available.</p> <p>Nubeqa® (darolutamide) will be provided free of charge by Bayer SA-NV on an individual patient basis following the criteria stated in this program from time of inclusion into the Medical Need Program until the product will be commercially available in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</p> <p>This program of Nubeqa for mHSPC has to stop when the reimbursement procedure for mHSPC has ended (regardless of its outcome) or when the reimbursement dossier has been withdrawn.</p> <p>At the moment the program ends, patients who are included in the program should switch to the commercially available medicinal product. If the medicinal product is not commercially available in Belgium for the indication in scope of this program, the applicant will continue to provide the medicinal product following the modalities of the closed program.</p> <p>The program will be reviewed regularly by Bayer, who has the right to stop the program at any time.</p>
Conditions of distribution	<p>Darolutamide will only be made available by Bayer SA-NV upon receipt of confirmation of patient's eligibility in line with the inclusion/exclusion criteria and once the responsible physician gives a positive advice on the admissibility of the patient upon the individual request submitted by the treating physician and the completion of the requested documents by this treating physician.</p> <p>Upon request of the treating physician and the consent of the patient, the responsible physician of Bayer will evaluate the patient's eligibility, check ongoing clinical trials which could fit to the patient, and respond (approval or rejection) within 5 working days. The initiation and conduct of the treatment with darolutamide for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician. As part of this program and the follow-up procedure,</p>

	<p>the treating physician must be an urologist, medical oncologist or radiation oncologist.</p> <p>The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the treating physician is working within 5 working days after approval of an initial or renewal request. Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the treating physician is working.</p>								
Responsible of the program	<p>Responsible physician : Dr. Hans Vandenberghe Bayer SA-NV, Jan Mommaertslaan 14; 1831 Diegem</p> <p>Contact person for questions : Raphaël Bierlaire Bayer SA-NV, Jan Mommaertslaan 14; 1831 Diegem +32 479 99 49 15 raphael.bierlaire@bayer.com</p>								
Modalities for the disposal	<p>Any unused medication needs to be returned to Bayer or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program.</p> <p>The medication delivered for an individual patient request in the context of a Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p>								
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>A list of expected adverse reactions in patients with mHSPC is provided below.</p> <p>The most frequently observed adverse reactions in patients with mHSPC receiving darolutamide in combination with docetaxel are rash (16.6%) and hypertension (13.8%).</p> <p>The adverse reactions observed in patients with mHSPC treated with darolutamide in combination with docetaxel are listed in Table 1. Adverse reactions are classified according to System Organ Class. They are grouped according to their frequencies. Frequency groups are defined by the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.</p> <p>Table 1: Adverse reactions reported in mHSPC patients in the ARASENS study^{a,b}</p> <table border="1" data-bbox="596 1800 1557 2009"> <thead> <tr> <th>System organ class (MedDRA)</th> <th>Very common</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vascular disorders</td> <td>Hypertension^c</td> </tr> <tr> <td>Skin and subcutaneous tissue disorders</td> <td>Rash^{d, e}</td> </tr> <tr> <td>Investigations^f</td> <td>Blood bilirubin increased ALT increased AST increased</td> </tr> </tbody> </table>	System organ class (MedDRA)	Very common	Vascular disorders	Hypertension ^c	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ^{d, e}	Investigations ^f	Blood bilirubin increased ALT increased AST increased
System organ class (MedDRA)	Very common								
Vascular disorders	Hypertension ^c								
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ^{d, e}								
Investigations ^f	Blood bilirubin increased ALT increased AST increased								

- ^a The median duration of exposure was 41.0 months (range: 0.1 to 56.5 months) in patients treated with darolutamide+docetaxel and 16.7 months (range: 0.3 to 55.8 months) in patients treated with placebo+docetaxel.
- ^b Adverse reactions incidences may not be attributable to darolutamide alone but may contain contributions from other medicinal products used in combination.
- ^c Includes hypertension, blood pressure increased, hypertensive crisis, hypertensive emergency.
- ^d Includes rash, drug eruption, rash erythematous, rash follicular, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular, erythema, dermatitis.
- ^e The incidence was highest during the first 6 months of treatment.
- ^f Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. The incidence is based on values reported as laboratory abnormalities.

Description of selected adverse reactions

Hepatic transaminase elevations

Cases of idiosyncratic hepatic reactions with increases in alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) to ≥ 5 and ≥ 20 x upper limit of normal (ULN) have been reported in darolutamide clinical studies. Time to onset ranged from 1 month to 10.5 months after initiation of darolutamide. The ALT and AST elevations were reversible upon darolutamide discontinuation. In case of hepatic transaminase elevations suggestive of idiosyncratic drug induced liver injury related to darolutamide, permanently discontinue treatment with darolutamide.

Hypertension

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

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

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

Blood bilirubin increased

Bilirubin increased was reported as a laboratory abnormality in 19.6% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 10% of patients treated with placebo+docetaxel. The episodes were predominantly of grade 1 or 2 intensity. Bilirubin increased of grade 3 and grade 4 were reported in 0.2% and 0.3% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 0.3% and 0% of patients treated with placebo+docetaxel, respectively.

ALT and AST increased

Blood alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) increased were reported as a laboratory abnormality in 42.3% and 43.9% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 38% and 39.3% of patients treated with placebo+docetaxel, respectively. The episodes were predominantly of grade 1 intensity. ALT and AST increased of grade 3 and grade 4 were reported in 3.4%, 0.3% and 3.4%, 0.2% of patients treated with darolutamide+docetaxel and in 2.5, 0.5% and 2% and 0.3% of patients treated with placebo+docetaxel, respectively.

	<p>The treating physician should report all adverse events (serious or non-serious) to Bayer Drug Safety within 24 hours after awareness.</p> <p>The treating physician can be contacted by the responsible physician of the program and/or delegate if supplementary information is needed to evaluate the safety aspects of the reported cases.</p>
--	---

Informations résumées_Français

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

	<ul style="list-style-type: none"> - Le patient a déjà été traité par d'autres anti-androgènes de deuxième génération. - Hypertension non contrôlée indiquée par une pression artérielle systolique (TA) au repos \geq 160 mmHg ou une TA diastolique \geq 100 mmHg malgré une prise en charge médicale. - Le patient présente un tableau (notamment un antécédent médical, un état physique actuel) faisant que sa participation ne serait pas dans son intérêt, de l'avis du médecin.
Durée	<p>Ce programme commencera après approbation des autorités nationales compétentes (FAGG/AFMPS), après approbation par la FDA de l'indication dans le cadre de laquelle ce MNP s'inscrit, et après production et mise à disposition des lots de ce MNP.</p> <p>Nubeqa® (darolutamide) sera fourni gratuitement par Bayer SA-NV, sur base individuelle, par patient, et selon les critères établis dans ce programme, dès la date d'inclusion au programme et jusqu'à l'entrée en vigueur du remboursement de Nubeqa® (darolutamide) dans l'indication envisagée, ou aussi longtemps que le traitement du patient sera jugée bénéfique par le médecin traitant, selon la première éventualité.</p> <p>Ce programme de Nubeqa en mHSPC doit s'arrêter lorsque la procédure de remboursement en mHSPC est terminée (quelle qu'en soit l'issue) ou lorsque le dossier de remboursement a été retiré.</p> <p>Au moment de la fin du programme, les patients inclus dans le programme doivent passer au médicament disponible dans le commerce. Si le médicament n'est pas disponible en Belgique pour l'indication couverte par ce programme, Bayer continuera à fournir le médicament selon les modalités du programme fermé.</p> <p>Le programme sera évalué régulièrement par Bayer, qui a le droit de l'arrêter à tout moment.</p>
Conditions de distribution	<p>Darolutamide sera mis à disposition par Bayer SA-NV après réception de la confirmation de l'éligibilité du patient en vertu des critères d'inclusion/exclusion de ce programme, et de l'avis positif du médecin responsable quant à l'admissibilité du patient, et sur demande individuelle du médecin traitant et remise des documents requis dûment complétés par ce médecin traitant.</p> <p>Sur demande du médecin traitant et consentement du patient, le médecin responsable évaluera l'éligibilité du patient pour le programme, vérifiera si une étude clinique en cours pourrait convenir au patient, et remettra la décision (approbation ou réjection) endéans les 5 jours ouvrables. L'initiation et la conduite du traitement par darolutamide chez un patient particulier relèveront de l'entière et seule responsabilité du médecin traitant. Dans le cadre de ce programme et de la procédure de suivi, le médecin traitant doit être un urologue, oncologue médicale ou radiothérapeute.</p> <p>Le médicament sera délivré à la pharmacie de l'hôpital où le médecin traitant</p>

	<p>travaille dans les 5 jours ouvrables après l'approbation d'une demande initiale ou d'une demande de renouvellement.</p> <p>Les patients n'auront accès au médicament qu'à l'hôpital où le médecin traitant travaille.</p>
Responsable	<p>Médecin responsable :</p> <p>Dr. Hans Vandenberghe Bayer SA-NV, Jan Mommaertsiaan 14; 1831 Diegem</p> <p>Personne de contact :</p> <p>Raphaël Bierlaire Bayer SA-NV, Jan Mommaertsiaan 14; 1831 Diegem +32 479 99 49 15 raphael.bierlaire@bayer.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament non utilisé doit être retourné à Bayer ou éliminé dans une infrastructure appropriée le plus rapidement possible après la sortie du patient du programme.</p> <p>Un médicament attribué à un patient déterminé dans le cadre de ce programme ne peut être utilisé que pour ce patient particulier.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Une liste des effets indésirables attendus chez les patients atteints de mHSPC est présentée ci-dessous.</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients atteints de mHSPC recevant du darolutamide en association avec du docétaxel sont les éruptions cutanées (16,6%) et l'hypertension (13 ,8%).</p> <p>Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de mHSPC traités par le darolutamide en association au docétaxel sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Les effets indésirables sont catégorisés par classe de système d'organes. Ils sont regroupés par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p> <p>Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les patients mHSPC dans le cadre de l'étude ARASENS^{a,b}</p>

Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent
Affections vasculaires	Hypertension ^c
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^{d, e}
Investigations ^f	Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)

^a La durée médiane d'exposition était de 41,0 mois (intervalle : 0,1 à 56,5 mois) chez les patients traités par darolutamide+docétaxel et de 16,7 mois (intervalle : 0,3 à 55,8 mois) chez les patients traités par placebo+docétaxel.

^b L'incidence des effets indésirables peut ne pas être attribuable au darolutamide seul, mais peut contenir des contributions d'autres médicaments utilisés en association.

^c Inclut l'hypertension, l'augmentation de la tension artérielle, la crise hypertensive, l'urgence hypertensive.

^d Inclut éruption cutanée, éruption médicamenteuse, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, éruption vésiculeuse, érythème, dermatite.

^e L'incidence était la plus élevée au cours des 6 premiers mois de traitement.

^f Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE), version 4.03. L'incidence est basée sur les valeurs rapportées en tant qu'anomalies de laboratoire.

Description de certains effets indésirables

Élévations des transaminases hépatiques

Des cas de réactions hépatiques idiosyncratiques avec des augmentations de l'alanine aminotransférase (ALT) et de l'aspartate aminotransférase (AST) à ≥ 5 et ≥ 20 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportés dans les études cliniques sur le darolutamide. Le délai d'apparition variait de 1 mois à 10,5 mois après le début du darolutamide. Les élévations d'ALT et d'AST étaient réversibles à l'arrêt du darolutamide. En cas d'élévation des transaminases hépatiques évoquant une atteinte hépatique idiosyncrasique induite par le médicament et liée au darolutamide, interrompre définitivement le traitement par le darolutamide.

Hypertension

Dans l'étude ARASENS une hypertension a été rapportée chez 13,8% des patients traités par darolutamide+docétaxel et chez 9,4% des patients traités par placebo+docétaxel.

Une hypertension de grade 3 a été rapportée chez 6,4 % des patients traités par darolutamide+docétaxel contre 3,5 % des patients traités par placebo+docétaxel. Un patient avec hypertension de grade 4 a été rapporté dans chaque bras de traitement.

Un cas d'hypertension de grade 5 avec artériosclérose de grade 5 a été rapporté dans le bras darolutamide+docétaxel. Ce patient avait un long historique d'hypertension et de tabagisme et le cas est survenu plus de 3 ans après le début du traitement par le darolutamide. Des événements d'hypertension ont été rapportés plus fréquemment chez les patients sans antécédents médicaux d'hypertension dans les deux bras de traitement.

Bilirubine sanguine augmentée

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

placebo+docétaxel, respectivement.

ALAT et ASAT augmentées

Une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) sanguine a été rapportée comme une anomalie biologique chez 42,3 % et 43,9 % des patients traités par darolutamide+docétaxel et chez 38 % et 39,3 % des patients traités par placebo+docétaxel, respectivement. Les épisodes étaient principalement d'intensité de grade 1. Des augmentations des ALAT et des ASAT de grade 3 et de grade 4 ont été rapportées chez 3,4 %, 0,3 % et 3,4 %, 0,2 % des patients traités par darolutamide+docétaxel et chez 2,5%, 0,5 % et 2 % et 0,3 % % des patients traités par placebo+docétaxel, respectivement.

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

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

Samengevatte informatie_Nederlands

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

	<p><u>Exclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gekende overgevoeligheid voor het geneesmiddel, de klasse van het geneesmiddel of de hulpstoffen ervan. - Eerdere behandeling met andere antiandrogenen van de tweede generatie. - Ongecontroleerde hypertensie aangetoond door een systolische bloeddruk in rust ≥ 160 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg ondanks medische behandeling. - De patiënt heeft een conditie (zoals een medische voorgeschiedenis, een huidige fysieke aandoening) waardoor zijn deelname niet in zijn belang zou zijn, zoals beoordeeld door de arts.
Looptijd	<p>Dit programma start nadat goedkeuring door de nationale bevoegde autoriteiten (FAGG/FAMPS) is ontvangen en nadat goedkeuring van de FDA is verkregen voor de indicatie in scope van dit MNP en zodra loten voor het MNP geproduceerd en beschikbaar gesteld zijn.</p> <p>Nubeqa® (darolutamide) zal gratis aan de patiënten ter beschikking worden gesteld in overeenstemming met de criteria die in dit programma worden beschreven, vanaf het moment van opname in het programma totdat het product commercieel beschikbaar is in België in deze indicatie of totdat, in het klinische oordeel van de behandelende arts, de patiënt niet langer baat heeft bij voortzetting van de behandeling, naargelang wat zich eerder voordoet.</p> <p>Dit programma van Nubeqa voor mHSPC moet stoppen wanneer de terugbetalingsprocedure voor mHSPC is beëindigd (ongeacht de uitkomst) of wanneer het terugbetalingsdossier is ingetrokken.</p> <p>Op het moment dat het programma afloopt, dienen patiënten die in het programma zijn opgenomen over te stappen op het in de handel verkrijgbare geneesmiddel. Indien het geneesmiddel niet in de handel verkrijgbaar is in België voor de indicatie in het kader van dit programma, zal de aanvrager het geneesmiddel blijven verstrekken volgens de modaliteiten van het gesloten programma.</p> <p>Het programma zal op regelmatige basis worden geëvalueerd door Bayer, die het recht heeft om het programma op elk moment te beëindigen.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Darolutamide zal alleen ter beschikking worden gesteld door Bayer SA-NV na ontvangst van de bevestiging van de geschiktheid van de patiënt conform de inclusie/exclusiecriteria en zodra de verantwoordelijke arts een positief advies geeft over de toelaatbaarheid van de patiënt na het individuele verzoek van de behandelende arts en het vervolledigen van de gevraagde documenten door deze behandelende arts.</p>

	<p>Op verzoek van de behandelende arts en met de toestemming van de patiënt, zal de verantwoordelijke arts van Bayer de geschiktheid van de patiënt evalueren, lopende klinische studies controleren waarvoor de patiënt in aanmerking zou kunnen komen, en binnen de 5 werkdagen reageren (met een goedkeuring of afwijzing). Het starten en de uitvoering van de behandeling met darolutamide bij een patiënt vallen louter en alleen onder de verantwoordelijkheid van de behandelende arts. In dit programma en tijdens de follow-up procedure dient de behandelende arts een uroloog, medisch oncoloog of radiotherapeut te zijn.</p> <p>Het geneesmiddel zal na goedkeuring van een eerste verzoek of een verzoek tot hernieuwing worden afgeleverd binnen de 5 werkdagen in de apotheek van het ziekenhuis waar de behandelende arts werkt.</p> <p>De patiënten zullen het geneesmiddel alleen kunnen verkrijgen in het ziekenhuis waar de behandelende arts werkt.</p>
Verantwoordelijke	<p>Verantwoordelijke arts: Dr. Hans Vandenberghe Bayer SA-NV, Jan Mommaertsiaan 14; 1831 Diegem</p> <p>Contactpersoon: Raphaël Bierlaire Bayer SA-NV, Jan Mommaertsiaan 14; 1831 Diegem +32 479 99 49 15 raphael.bierlaire@bayer.com</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Ongebruikte medicatie moet naar Bayer worden teruggestuurd of op een geschikte plaats worden vernietigd zodra het medisch noodprogramma voor de patiënt in kwestie is stopgezet. De medicatie die is afgeleverd voor een individuele patiënt in de context van dit MNP kan alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.</p>
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>Hieronder kunt u een lijst met verwachte bijwerkingen in mHSPC terugvinden.</p> <p>De meest frequent waargenomen bijwerkingen bij patiënten met mHSPC die darolutamide in combinatie met docetaxel kregen, zijn huiduitslag (16,6%) en hypertensie (13,8%).</p> <p>De bijwerkingen die zijn waargenomen bij patiënten met mHSPC, die werden behandeld met darolutamide in combinatie met docetaxel, staan vermeld in tabel 1 hieronder. Bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse. Ze zijn gegroepeerd op basis van hun frequentie. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt op afnemende ernst.</p>

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

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak
Vasculaire aandoeningen	Hypertensie ^c
Huid-en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag ^{d,e}
Onderzoeken ^f	Verhoogd bloedbilirubine ALAT verhoogd ASAT verhoogd

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

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

^c Omvat hypertensie, een verhoogde bloeddruk, een hypertensieve crisis en een hypertensieve noodsituatie.

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

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verhoogde levertransaminase

Gevallen van idiosyncratische leverreacties met verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) tot ≥ 5 en ≥ 20 x bovengrens van normaal (ULN) werden gemeld in klinische onderzoeken met darolutamide. De tijd tot aanvang varieerde van 1 maand tot 10,5 maanden na de start van darolutamide. De verhogingen van ALAT en ASAT waren reversibel na stopzetting van darolutamide. In geval van verhogingen van levertransaminasen die wijzen op door idiosyncratisch geneesmiddel geïnduceerde leverbeschadiging gerelateerd aan darolutamide, moet de behandeling met darolutamide definitief worden gestaakt.

Hypertensie

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

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

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

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

Bloedbilirubine verhoogd

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

ALAT en ASAT verhoogd

Verhoogde alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) in het bloed werden gerapporteerd als een laboratoriumafwijking bij respectievelijk 42,3% en 43,9% van de patiënten die werden behandeld met darolutamide+docetaxel en bij 38% en 39,3% van de patiënten die werden behandeld met placebo+docetaxel. De episodes waren overwegend van een intensiteit van graad 1. ALAT- en ASAT-verhogingen van graad 3 en graad 4 werden gemeld bij 3,4%, 0,3% en 3,4%, 0,2% van de patiënten behandeld met darolutamide+docetaxel en bij 2,5, 0,5% en 2% en 0,3% van de patiënten behandeld met placebo+ docetaxel, respectievelijk.

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

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