



[Summarized Information](#)



[Samengevatte](#) informatie_Nederlands

Summarized Information_English

Product Name	Rozlytrek (entrectinib)
Active substance	entrectinib

<p>Indication and conditions of use</p>	<p>Entrectinib is a potent inhibitor of the tyrosine kinase ROS1. Gene rearrangements (gene fusions) in this target kinase have the potential to be oncogenic drivers, and are present in 1-2% of non-small cell lung cancers (NSCLC).</p> <p>The aim is to provide entrectinib under Compassionate Use Program for the treatment of adult patients with advanced or metastatic NSCLC with Central Nervous System (CNS) metastases , harbouring a ROS1 gene fusion, who have not received prior ROS1 inhibitor.</p> <p>Entrectinib capsules will be administered orally on a continuous daily dosing regimen, at a dose of 600 mg once a day (three 200 mg capsules per day).</p> <p>Entrectinib should be administered approximately at the same time each day. For patients experiencing fatigue, nausea, or other mild tolerability issues, an evening time administration is recommended.</p> <p>For patients unable to swallow capsules, entrectinib should be mixed with one teaspoon (5 ml) of soft food or liquid and completely consumed to ensure delivery of the entire dose. Food or liquid should be at or below room temperature.</p> <p>If a patient misses a dose, it should be replaced only if the patient remembers within a 12-hour window. After that, patients should just take the next dose the following day, without compensating for the missed dose (including vomited doses).</p> <p>Management of adverse events may require temporary interruption, dose reduction, or discontinuation of treatment with entrectinib, based on the treating physician's assessment of individual patient's safety or tolerability.</p> <p>Entrectinib must be stored in the original packaging below 25°C.</p>
---	--

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>To be eligible for this CU Program, the patient should <u>fulfil the criteria</u> listed below:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The patient should have been clearly and completely informed by the requesting physician and provided written consent, before the start of the treatment. • Patient age ≥ 18 years. • Documented ROS1 fusion-positive, metastatic NSCLC with CNS metastases who have not received prior ROS1 inhibitor , or have no acceptable standard therapies <ul style="list-style-type: none"> - ROS1 fusion positivity must be confirmed prior to receiving entrectinib - • Patient does not qualify for and has no access to entrectinib in the context of an ongoing Roche sponsored or supported clinical trial or has no access to standard of care therapeutic options. The patient is not eligible for a clinical trial running with entrectinib and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. • Adequate liver function: <ul style="list-style-type: none"> - Serum aspartate transaminase (AST; serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)) and serum alanine transaminase (ALT; serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)) $\leq 3.0 \times$ upper limit of normal (ULN); $\leq 5.0 \times$ ULN if liver metastases are present - Total serum bilirubin $\leq 2.0 \times$ ULN; patients with a known history of Gilbert's syndrome and/or isolated elevations of indirect bilirubin are eligible • Patient is considered to have a positive benefit/risk ratio for treatment with entrectinib. • Not known to have mutations which confer resistance to entrectinib • No condition (in the past 3 months) that would interfere with the safety of entrectinib: myocardial infarction, unstable angina, coronary/peripheral artery bypass graft, symptomatic congestive heart failure, cerebrovascular accident or transient ischemic attack, stroke, symptomatic bradycardia, or uncontrolled arrhythmias requiring medication • No history of non-pharmacologically induced prolonged QTc interval (e.g., repeated demonstration of a QTc interval > 450 milliseconds from ECGs performed at least 24 hours apart).
---	--

- No history of additional risk factors for torsade de pointes (e.g., family history of long QT syndrome).
- No peripheral neuropathy Grade ≥ 2 .
- No severe acute or chronic medical or psychiatric condition or laboratory abnormality that may increase the risk associated with entrectinib administration and, in the judgment of the treating physician, would make the patient inappropriate for receiving entrectinib or represent a risk for the patient.

Exclusion criterias :

- Pregnant or breastfeeding, or intending to become pregnant during the compassionate use program. Woman of child-bearing potential must use highly effective contraception methods during treatment and up to 5 weeks after the last dose of entrectinib. Male patients must use highly effective contraceptive methods during treatment with entrectinib and for 3 months after the last dose.

Procedure and Timelines:

The treating physician must be a qualified oncologist with sufficient experience in treating patients with NSCLC and other solid tumors, with sufficient knowledge to administer the unauthorized medicinal product (UMP), and willing to comply with applicable global and local regulatory requirements.

Entrectinib will only be made available for free after approval by appropriate Roche staff of a request for a particular patient submitted by the treating physician. The initiation and conduct of the treatment with entrectinib for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician. After approval of the physician's request, nv Roche sa will send the medication to the hospital pharmacy.

* In chronological order:

- o After the physician has submitted a request in the Roche ProPatient application.
- o The Roche responsible Medical team evaluates the submission:
 - * If it is not valid, the physician will be contacted by the Roche responsible medical team within 48 hours.
 - * If it is valid, the responsible Roche physician gives a positive advice on the admissibility of the patient within 48 hours. Entrectinib will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days (covering a treatment period of 3 months).
- o After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medications to the physician.

Duration of the program	<p>Entrectinib will be provided free of charge by nv Roche sa on an individual patient basis following the criteria stated in this program from FAMHP approval of this Compassionate Use Program (CUP) until the product will be commercially available and reimbursed 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>The applicant commits itself to let the FAMHP know if the product has got the (partial) marketing authorization or if the marketing authorization has been rejected.</p> <p>At the moment of reimbursement, the Compassionate Use Program will stop, no new patients will be enrolled, and patients who already started the treatment before the end of the Compassionate Use Program, will switch to commercially available and reimbursed entrectinib.</p> <p>The enrolment of new patients in this CUP will stop also at the moment that entrectinib does not obtain reimbursement in Belgium in the envisaged indication.</p> <p>New findings in regard to the benefit and risk assessment can lead to termination of this program. Roche reserves the right to modify the eligibility criteria or terminate the program. The CU Program will be discontinued if entrectinib is not approved by the Regulatory Authority or the development program is discontinued.</p>
Conditions of distribution	<p>Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working. The drugs will be delivered to the hospital pharmacy of the requesting physician after approval of initial request or request for resupply.</p>
Responsible of the program	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante Brussels 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr Christine Lenaerts christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23</p> <p>Contact person : Anissa Leonard anissa.leonard@roche.com Tel +32 470 45 73 86</p>

Modalities for the disposal	<p>Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements: any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the CU Program. Destruction of the unused medication needs to be recorded in the Roche ProPatient system on the website www.roche.pro.be. The medication delivered for an individual patient request in the context of the CU Program can only be used for that particular patient.</p>
-----------------------------	--

<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>In general, the events listed below are reversible and can be managed with dose hold and/or dose reduction, as needed.</p> <p>Management of adverse events may require temporary interruption, dose reduction, or discontinuation of treatment with entrectinib, based on the treating physician's assessment of individual patient's safety or tolerability.</p> <p><u>Neurologic effects</u></p> <p>In the clinic, the following neurologic events have been reported: dysgeusia, paresthesia, and cognitive disturbance (manifested as confusion, gait disturbance, dizziness, slurred speech, muscle weakness, memory impairment and vision changes).</p> <p><u>Weight gain</u></p> <p>A trend for weight gain has been observed. Across all studies, 87 (22%) patients experienced an AE of weight increased; 68 (17%) patients experienced an AE of weight increased considered treatment-related. Of the treatment-related events, 55/68 (81%) were \leqgrade 2.</p> <p><u>Peripheral Edema</u></p> <p>Peripheral edema, fluid retention, and pulmonary edema have been reported. All have resolved with dose interruption and/or dose reduction, as needed. Peripheral edema has been reported most frequently. Across all studies, 97 (25%) patients experienced an AE of peripheral edema; 46 (12%) patients experienced an AE of peripheral edema considered treatment-related. Of the treatment-related events, 45/46 (98%) were \leqgrade 2.</p> <p><u>Hypotension</u></p> <p>Hypotension and orthostatic hypotension have been observed. Across all studies, 56 (14%) patients experienced an AE of hypotension; 15 (4%) patients experienced an AE of hypotension considered treatment-related. Six (1.5%) patients experienced an adverse event of orthostatic hypotension; 2 (0.5%) patients experienced an AE of orthostatic hypotension considered treatment-related, one grade 1 and one grade 3. Of the treatment-related events, 13/15 (87%) were \leqgrade 2.</p> <p><u>Anemia</u></p> <p>In the clinic, grade 1 and 2 anemia, neutropenia, and lymphocyte count decrease have been observed. Most of these adverse events do not require intervention and/or can be easily managed with dose modifications. Across all studies, 93 (24%) patients experienced an AE of anemia; 43 (11%) patients experienced an AE of anemia considered treatment-related. Of the treatment-related events, 27/43 (63%) were \leqgrade 2.</p> <p><u>Increased creatinine</u></p> <p>Clinically, moderate serum creatinine elevations have been observed in patients, independent of dose level that recovered following entrectinib discontinuation. Across all studies, 84 (21%) patients experienced an AE of increased creatinine; 55 (14%) patients experienced an AE of increased creatinine considered treatment-related. Of the treatment-related events, 53/55 (96%) were \leqgrade 2.</p> <p><u>Visual Effects</u></p> <p>To date, among the eye disorders that have been reported across the ongoing studies (blurred vision, diplopia, photophobia, dry eye, abnormal sensation in eye, conjunctivitis, corneal opacity, eye irritation, eye pain, eyelid edema, halo vision, lacrimation increased, scotoma, visual acuity reduced, and vitreous floaters), blurred vision is the most likely consequence of potential corneal-</p>
---	---

related visual disturbances. Treatment-related vision blurred occurred in 5% of the patients: grade 1 (4%) and grade 2 (1%).

QT Interval Prolongation

In the clinic, five (1%) patients experienced transient QTc interval elevation, all grade 1 and reversible; no patients discontinued the study due to QT prolongation.



Informations résumées_Français

Nom du médicament	Rozlytrek (Entrectinib)
Nom de la substance active	Entrectinib

<p>Indication et conditions d'utilisation</p>	<p>Entrectinib est un inhibiteur puissant de tyrosine kinase ROS1. Des réarrangements des gènes qui encodent pour cette tyrosine kinase ont le potentiel d'être des oncogènes pilotes, et sont présents dans 1-2% des cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).</p> <p>Le but de ce programme est de mettre entrectinib à disposition des patients adultes souffrant d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ou métastatique ROS-positif avec des métastases cérébrales et non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1, et qui répondent aux critères d'éligibilité pour ce programme.</p> <p>Les capsules d'entrectinib seront administrées par voie orale quotidiennement, à un dosage de 600 mg un fois par jour (trois capsules de 200 mg par jour). Il est recommandé de respecter approximativement l'heure de la prise d'entrectinib. Pour les patients qui présentent de la fatigue, des nausées, ou d'autres problèmes légers d'intolérance, une prise en soirée est préférable. Lorsque le patient n'est pas en mesure d'avaler des capsules, entrectinib doit être mélangé à une cuillère à café (5mL) d'aliment mou ou liquide et complètement consommé afin de garantir la prise de la dose complète. L'aliment ou le liquide doit être à température inférieure ou égale à la température ambiante.</p> <p>Lorsque le patient oublie/manque une dose, celle-ci doit être remplacée seulement si la prise de rattrapage a lieu dans les douze heures. Au-delà de ce délai, le patient prendra la dose suivante, sans rattrapage de la dose manquée (idem lors de doses vomies).</p> <p>La prise en charge d'effets secondaires peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de dosage, ou un arrêt du traitement par entrectinib, basés sur l'évaluation de la sécurité et la tolérance individuelles du patient par le médecin traitant.</p> <p>Entrectinib doit être conservé dans son emballage d'origine et à une température inférieure à 25°C.</p>
---	---

<p>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme</p>	<p>Les patients seront recrutés dans ce programme sur base des critères suivants :</p> <p><u>Critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le patient doit clairement avoir été informé par le médecin demandeur et avoir donné son consentement écrit avant le début du traitement. • Le patient est âgé de ≥ 18 ans. <ul style="list-style-type: none"> ○ Le patient présente un CBNPC avancé ou metastatique avec des métastases cérébrales, une mutation ROS1 documenté, et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par des inhibiteurs ROS1 ou n'ayant plus de thérapies standard acceptables : <ul style="list-style-type: none"> - La présence du mutation ROS doit être confirmée avant l'administration d'entrectinib. - • Le patient est non éligible pour ou n'a pas accès à entrectinib via un essai clinique en cours et sponsorisé ou supporté par Roche, ou n'a pas accès aux options thérapeutiques de référence. Le patient ne qualifie pas et n'a pas accès à l'entrectinib dans le contexte d'une étude sponsorisé par Roche ou une autre étude clinique. • Fonction hépatique adéquate : transaminases AST (SGOT) et ALT (SGPT) ≤ 3.0 x limite supérieure de la normale (ULN) ; ≤ 5.0 x ULN si présence de métastases hépatiques – Bilirubine sérique totale ≤ 2.0 x ULN ; les patients avec des antécédents connus du syndrome de Gilbert et/ou des élévations isolées de bilirubine indirecte sont éligibles. • Le rapport bénéfice/risque d'un traitement par entrectinib es considéré comme positif pour ce patient • Absence de mutations résistantes contre entrectinib établies • Absence de comorbidités pouvant interférer avec la sécurité d'entrectinib : infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, pontage coronaire ou d'une artère périphérique, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, accident vasculaire cérébral ou attaque ischémique transitoire, bradycardie symptomatique, arythmies incontrôlées nécessitant un traitement. • Absence d'antécédents de prolongation de l'intervalle QTc non-iatrogène (ex. démonstration répétée d'un intervalle QTc > 500 millisecondes (≥ 480 millisecondes pour un patient < 18 ans) par des ECGs effectués avec un intervalle d'au moins 24 heures. • Absence d'autres facteurs de risque pour des torsades de pointe (ex. antécédents familiaux du syndrome du QT prolongé) • Absence de neuropathie périphérique de grade ≥ 2 • Absence de maladies aiguës ou chroniques sévères, de maladies psychiatriques ou de tests de laboratoires anormaux pouvant augmenter le risque associé à la prise d'entrectinib et qui d'après le jugement clinique du médecin traitant, signifient une contre-indication ou un risque pour le patient. <p><u>Critères d'exclusion :</u></p>
---	---

- Les femmes enceintes ou allaitantes, ou désirant être enceinte durant ce programme. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant le traitement et au moins 5 semaines après la dernière dose d'entrectinib.
Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminins en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces pendant le traitement et au moins 3 mois après la dernière dose d'entrectinib.

Procédure et délais :

Le médecin traitant doit être un oncologue qualifié avec une expérience robuste dans le traitement du CBNPC et d'autres tumeurs solides, avec suffisamment de connaissance pour administrer un traitement non autorisé (UMP), et voulant répondre à toutes les exigences réglementaires globales et locales applicables.

Entrectinib sera fourni gratuitement par la société Roche sur une base individuelle, selon les critères énoncés dans ce programme, après l'approbation par du personnel qualifié de Roche d'une demande soumise par le médecin traitant pour ce patient particulier.

L'initiation et le suivi du traitement par entrectinib pour un patient particulier sont sous l'entière et seule responsabilité du médecin traitant. Après l'approbation de la demande du médecin, nv Roche sa enverra le médicament à la pharmacie de l'hôpital.

Par ordre chronologique :

- Après la soumission d'une demande dans ProPatient par le médecin traitant
- L'équipe médicale responsable de Roche évalue la demande :
 - Si non valable, le médecin sera contacté par l'équipe médicale responsable endéans les 48 heures
 - Si valable, le médecin responsable de Roche approuve l'inclusion du patient dans le programme endéans les 48 heures. Entrectinib sera fourni à la pharmacie de l'hôpital endéans les 5 jours ouvrés couvrant une durée de traitement de 3 mois).
- Après la réception du médicament par la pharmacie de l'hôpital, le pharmacien suivra les procédures spécifiques propres à l'hôpital afin de fournir le médicament au médecin.

Durée	<p>Entrectinib sera fourni gratuitement par nv Roche sa sur base de demande individuelle pour un patient conformément aux critères mentionnés dans le programme d'usage compassionnel (CUP) dès l'approbation du programme par l'AFMPS jusqu'à ce que le produit soit commercialement disponible avec remboursement en Belgique dans l'indication ou jusqu'à ce que, selon le jugement du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement, selon ce qui est le plus tôt.</p> <p>Le demandeur s'engage à informer l'AFMPS si le produit obtient une autorisation partielle de mise sur le marché ou si celle-ci a été rejetée.</p> <p>Au moment du remboursement du produit dans l'indication envisagé, le programme d'usage compassionnel s'arrête et l'inclusion de nouveaux patients cesseront. Les patients déjà inclus dans le programme au moment du remboursement en Belgique, passeront au médicament commercialement disponible et remboursé. Le programme d'usage compassionnel et l'inclusion de nouveaux patients cesseront au moment où entrectinib ne sera pas remboursé en Belgique dans l'indication envisagée.</p> <p>De nouvelles données en matière du bénéfice et risque peuvent mener à la terminaison de ce programme. Roche peut modifier les critères d'éligibilité ou mettre fin à ce programme à tout moment. Ce programme d'usage compassionnel prendra fin si entrectinib n'est pas approuvé par les autorités réglementaires ou si le programme de développement clinique est arrêté.</p>
Conditions de distribution	<p>Les patients auront accès au médicament uniquement à l'hôpital dans lequel le médecin traitant est employé. Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital du médecin traitant après l'approbation de la demande initiale ou d'un renouvellement de la demande.</p>
Responsable	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Tel : +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr Christine Lenaerts: christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23</p> <p>Contact : Anissa Leonard Anissa.leonard@roche.com Tel : +32 470 45 73 86</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament non utilisé doit être détruit dans un établissement approprié dès que possible après l'arrêt du patient dans le CUP. La destruction du médicament non utilisé doit être enregistrée dans le système Roche ProPatient sur le site web www.roche.pro.be. Les médicaments délivrés pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre d'un PUC ne peuvent être utilisés que pour ce patient particulier.</p>

<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>En général, les effets secondaires mentionnés ci-dessous sont réversibles et gérables en maintenant la dose et/ou en la diminuant, selon le besoin. La prise en charge d'effets secondaires peut nécessiter l'interruption temporaire, une réduction du dosage, ou l'arrêt du traitement par entrectinib, basé sur l'évaluation clinique du médecin traitant de la sécurité et de la tolérance du patient individuel.</p> <p><u>Effets neurologiques</u> En clinique, les effets neurologiques suivants ont été rapportés : dysgeusie, paresthésies, troubles cognitifs (se manifestant par de la confusion, des vertiges, des troubles de l'élocution, de la faiblesse musculaire, des troubles de la mémoire ou des troubles visuels)</p> <p><u>Prise de poids</u> Une tendance à une prise de poids a été observée. A travers toutes les études, 87 (22%) des patients ont constaté une prise de poids comme effet secondaire ; chez 68 (17%) cette prise de poids était considérée comme liée au traitement ; des effets liés au traitement, 55/68 (81%) étaient de grade <=2.</p> <p><u>Oedème périphérique</u> L'œdème périphérique, la rétention d'eau, l'œdème pulmonaire ont été rapportés. Tous se sont résolus par une interruption de traitement et/ou une diminution de dose, selon le besoin. A travers toutes les études, 97 (25%) des patients ont eu un œdème périphérique comme effet secondaire ; chez 46 (12%) patients cet œdème était considéré comme lié au traitement, 45/46 (98%) étaient de grade <=2.</p> <p><u>Hypotension</u> L'hypotension et l'hypotension orthostatique ont été observés. A travers toutes les études, 56 (14%) patients ont eu de l'hypotension comme effet secondaire. Chez 15 (4%) patients l'hypotension était considérée comme liée au traitement. Six (1.5%) patients ont eu de l'hypotension orthostatique comme effet secondaire ; Chez 2 (0.5%) patients celle-ci était considérée comme liée au traitement, une de grade 1 et une de grade 3. Des événements liés au traitement, 13/15 (87%) étaient de grade <=2.</p> <p><u>Anémie</u> En clinique, de l'anémie de grade 1 et 2, de la neutropénie et une diminution du nombre de lymphocytes ont été observées. La majorité de ces effets secondaires n'ont pas nécessité d'intervention et étaient facilement contrôlables en modifiant la dose. A travers toutes les études, 93 (24%) patients ont eu de l'anémie comme effet secondaire. ; chez 43(11%) patients celle-ci était considérée comme liée au traitement. Des événements liés au traitement, 27/43 (63%) étaient de grade <=2.</p> <p><u>Créatinine augmentée</u> Cliniquement, des augmentations modérées de la créatinine sérique a été observée chez des patients, indépendamment du dosage, et qui se normalisent suite à l'arrêt d'entrectinib. A travers toutes les études, 84 (21%) patients ont eu une augmentation de la créatinine comme effet secondaire. ; chez 55 (14%) patients celle-ci était considérée comme liée au traitement. Des événements liés au traitement, 53/55 (63%) étaient de grade <=2.</p> <p><u>Effets visuels</u> A ce jour, parmi les effets secondaires oculaires qui ont été rapportés dans les études en cours (vision trouble, diplopie, photophobie, sécheresse oculaire,</p>
--	---

sensation anormale au niveau de l'œil, conjonctivite, opacité cornéenne, irritation, douleur, œdème de la paupière, vision en halo, larmoiement, scotome, diminution de l'acuité visuelle, cors flottants vitréens), la vision trouble est la conséquence la plus probable de troubles visuels potentiels liés à la cornée. La vision trouble liée au traitement a eu lieu chez 5% des patients : grade 1 (4%) et grade 2 (1%).

Intervalle QT prolongé

En clinique, 5 (1%) patients ont eu une élévation transitoire de l'intervalle QTc, tous de grade 1 et réversible ; aucun patient n'a arrêté le traitement suite à une prolongation de l'intervalle QT.

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Entrectinib
Naam actieve substantie	Entrectinib

<p>Indicatie en gebruiksvoorwaarden</p>	<p>Entrectinib is een krachtige remmer van het tyrosine kinase ROS1. Wijzigingen (genherschikkingen) ter hoogte van de corresponderende genen kunnen resulteren in oncogenese. Het doel is om entrectinib beschikbaar te stellen onder de vorm van een Compassionate Use Programma (CUP) of programma voor het gebruik in medische noodgevallen, voor volwassen patiënten, met ROS1 positieve, gevorderde of metastatische NSCLC (niet-kleincellige longkanker) met hersenmetastasen, die niet eerder zijn behandeld met een ROS1-remmer.</p> <p>Entrectinib capsules worden oraal toegediend volgens een dagelijks doseringsschema van 600 mg per dag (3 tabletten van 200 mg per dag). Entrectinib moet op ongeveer hetzelfde moment dooreen de dag ingenomen worden. Patiënten die vermoeidheid, misselijkheid of andere milde vormen van tolerabiliteitsproblemen ervaren, worden aangeraden de medicatie 's avonds in te nemen.</p> <p>Patiënten die niet in staat zijn capsules te slikken, wordt aangeraden entrectinib te mengen met een theelepel (5ml) vloeibare voeding of vloeistof en dit volledig in te nemen. Voedsel en vloeistoffen moeten op of onder kamertemperatuur zijn.</p> <p>Indien een patiënt een dosis mist, mag deze gemiste dosis enkel ingehaald worden indien de patiënt zich dit binnen een tijdsframe van 12h herinnert. Na dit tijdsframe, dienen de patiënten de volgende dosis pas in te nemen op de volgende dag, zoals gepland, zonder te compenseren voor de gemiste dosis (zelfs indien de laatste inname uitgebraakt werd).</p> <p>Management van ongewenste effecten of nevenwerkingen kunnen eventueel een tijdelijke stopzetting, een dosis reductie of stopzetting van de behandeling met entrectinib vereisen. Dit hangt af van het individuele onderzoek van de veiligheid en tolerabiliteit van de patiënt door de behandelende arts.</p> <p>Entrectinib moet bewaard worden in de originele verpakking beneden 25°C.</p>
---	---

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>Om te kunnen deelnemen aan dit CU Programma, moet de patiënt voldoen aan alle criteria die hieronder beschreven staan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De patiënt werd op afdoende wijze geïnformeerd en een schriftelijke geïnformeerde toestemming werd verkregen. • Patient ≥ 18 jaar • Een met een gevalideerde test gedocumenteerde ROS1 positieve gevorderde of metastatische, naar de hersenen gemetastaseerde NSCLC die niet eerder met een ROS-inhibitor werd behandeld of waarvoor geen aanvaardbare of effectieve standaard behandeling voorhanden is. <ul style="list-style-type: none"> ○ Een ROS1 mutatie moet aangetoond zijn vooraleer de behandeling met entrectinib gestart kan worden. • De patiënt komt niet in aanmerking voor en heeft geen toegang tot een behandeling met entrectinib in het kader van een door Roche gesponsorde of ondersteunde klinische studie of heeft geen toegang tot standaard aanvaarde therapieën. De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische proef met entrectinib en / of een klinische proef die wordt uitgevoerd in de beoogde indicatie van dit programma. • Adequate lever functie: Serum aspartate transaminase (AST; serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)) en serum alanine transaminase (ALT; serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)) $\leq 3.0 \times$ upper limit of normal (ULN); $\leq 5.0 \times$ ULN indien er lever metastasen aanwezig zijn – Total serum bilirubin $\leq 2.0 \times$ ULN; patiënten met een gekende historiek van Gilbert's syndroom en/of geïsoleerde stijgingen in het indirect bilirubine zijn toegelaten. • Er wordt verondersteld dat de patiënt een positieve voordelen/risico ratio heeft bij de behandeling met entrectinib. • Er zijn geen mutaties gekend die tot resistentie tegenover entrectinib kunnen leiden. • De patiënt heeft (de afgelopen 3 maanden) geen aandoening gehad die kan interfereren met de veiligheid van een behandeling met entrectinib: myocardiaal infarct, ongecontroleerde angina, coronaire/perifere arteriële bypass graft, symptomaticsh congestief hartfalen, cerebrovasculair accident of transient ischemische attack (TIA), beroerte, symptomatische bradycardie, of ongecontroleerde arrhythmien die een behandeling vereisen. • Geen historiek van niet-farmacologisch geïnduceerde QTc interval verlenging (e.g., herhaaldelijk aangetoonde QTc intervallen > 500 milliseconden [≥ 480 milliseconden voor patiënt <18 jaar] op ECGs uitgevoerd met een periode tussenin van minimum 24h). • Geen verleden van additionele risicofactoren voor torsade de pointes (e.g., familiehistoriek voor verlengd QT syndroom). • Geen perifere neuropathie Graad ≥ 2. • Geen ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of labo-bevinding die een bijkomend risico met zich meedraagt bij een toediening met entrectinib en volgens de behandelende arts de patiënt ongeschikt maakt voor een behandeling met entrectinib. <p><u>Uitsluitingscriteria:</u></p>
---	--

Zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het programma.

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 5 weken na de laatste dosis entrectinib.

Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis entrectinib.

Procedure en tijdslijnen:

De behandelende arts is een gekwalificeerd oncoloog met voldoende ervaring in de behandeling van NSCLC en andere solide tumoren, met voldoende kennis inzake de toediening van niet-geautoriseerde geneesmiddelen (UMP), die zal voldoen aan de vereisten inzake de globale en lokale wetgevingen.

Entrectinib zal alleen beschikbaar worden gesteld na goedkeuring door geschikt Roche-personeel van een door de behandelend arts ingediend verzoek voor een bepaalde patiënt. Het starten en uitvoeren van de behandeling met entrectinib voor een bepaalde patiënt valt onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de dreigende arts. Na goedkeuring van het verzoek van de arts zal nv Roche nv de medicatie naar de ziekenhuisapotheek sturen.

In chronologische volgorde:

- De behandelende arts dient een verzoek in in de Roche ProPatient applicatie
- Het Roche medisch team dat hiervoor verantwoordelijk is, zal de indiening evalueren:
 - Als de aanvraag niet geldig is, zal de behandelende arts binnen de 48 uur gecontacteerd worden door het Roche medisch team
 - Als de aanvraag wel geldig is, zal de Roche arts die hiervoor verantwoordelijk is, binnen de 48 uur een positief advies geven om de patiënt te includeren in het programma. Entrectinib zal geleverd worden binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek (voor een periode van 3 maanden).
- Nadat de ziekenhuisapotheek het geneesmiddel ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheker de specifieke ziekenhuisregels volgen om de geneesmiddelen aan de behandelende arts af te leveren.

Looptijd	<p>Entrectinib zal gratis beschikbaar gesteld worden door nv Roche sa voor een individuele patient volgens de criteria vastgelegd in dit programma vanaf goedkeuring door het FAGG van dit programma voor medische noodgevallen, tot het moment dat entrectinib commercieel beschikbaar zal zijn met terugbetaling in België in de vooropgestelde indicatie of totdat de patiënt niet langer voordeel ondervindt van het verderzetten van de behandeling volgens de klinische evaluatie van de behandelende arts, afhankelijk wat eerst komt.</p> <p>De aanvrager verbindt zich ertoe om het FAGG te informeren als het product zijn (gedeeltelijke) Marketing Authorization heft gekregen of als de Marketing Authorization werd geweigerd.</p> <p>Bij terugbetaling, stopt het programma, zullen geen nieuwe patiënten meer worden opgenomen en zullen patiënten die hun behandeling reeds startten voor het einde van dit programma voor medische noodgevallen, hun behandeling verderzetten met commercieel en terugbetaalde medicatie (zijnde entrectinib). Het aanvaarden van nieuwe patiënten in het programma zal worden stopgezet op het moment dat entrectinib geen terugbetaling verkrijgt in België in de voorziene indicatie.</p> <p>Nieuwe bevindingen inzake het voordeel en het risico voor patiënten kan leiden tot een stopzetting van het programma. Roche behoudt zich het recht om de toegangscriteria aan te passen of het programme stop te zetten. Het programma zal worden stopgezet indien entrectinib niet wordt goedgekeurd door de autoriteiten of indien het ontwikkelingsprogramma wordt stopgezet.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Patiënten zullen toegang krijgen tot het geneesmiddel via het ziekenhuis waar de behandelende arts aan verbonden is. De medicatie wordt geleverd aan de ziekenhuisapotheek van de aanvragende arts na goedkeuring van een initiële aanvraag of aanvraag voor resupply.</p>
Verantwoordelijke	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante Brussels 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr Christine Lenaerts christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23</p> <p>Contact person : Anissa Leonard anissa.leonard@roche.com Tel +32 470 45 73 86</p>

<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften: niet-gebruikte geneesmiddelen moeten zo spoedig mogelijk nadat de patiënt gestopt is met het CU Programma onder verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts in een daarvoor geschikte faciliteit vernietigd worden. Vernietiging van de ongebruikte medicatie moet worden gedocumenteerd in het Roche ProPatient-systeem op de website www.roche.pro.be. De medicatie die wordt geleverd voor een individueel patiëntverzoek in het kader van het CU programma, kan alleen voor de betreffende patiënt worden gebruikt.</p>
--	---

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De ongewenste effecten die hieronder opgelijst staan, waren over het algemeen reversibel en konden worden aangepakt door een dosis-onderbreking en/of reductie (zoals nodig geacht werd).</p> <p>Het management van de ongewenste effecten kan een tijdelijke onderbreking, dosisreductie of stopzetting van de medicatie vereisen, gebaseerd op het medisch oordeel van de behandelende arts.</p> <p><u>Neurologische effecten</u></p> <p>De volgende neurologische events werden reeds gerapporteerd: dysgeusie (smaakstoornis), paresthesie, en cognitieve stoornissen (geuit als verwardheid, verstoring van de wandelgang, duizeligheid, onduidelijk praten, spierzwakte, geheugenstoornissen en problemen met het zicht).</p> <p><u>Gewichtstoename</u></p> <p>Er werd een trend voor gewichtstoename geobserveerd. Over alle studies heen werd bij 87 (22%) patiënten een gewichtstoename ervaren; bij 68 (17%) patiënten werd een gewichtstoename ervaren die geassocieerd werd met de behandeling. Van alle behandeling-geassocieerde events waren 55/68 (81%) ≤graad 2.</p> <p><u>Perifeer oedeem</u></p> <p>Perifeer oedeem, vochtretentie, en pulmonair oedeem werden gerapporteerd. Elk van deze events werd opgelost met een dosis-onderbreking en/of dosis reductie, zoals nodig. Perifeer oedeem werd het meest frequent gerapporteerd. Over alle studies heen, werd bij 97 (25%) patiënten perifeer oedeem ervaren; bij 46 (12%) patiënten werd dit geassocieerd met de behandeling. Van alle behandeling-geassocieerde events, waren er 45/46 (98%) ≤graad 2 events.</p> <p><u>Hypotensie</u></p> <p>Hypotensie en orthostatische hypotensie werden gerapporteerd. Over alle studies heen, ervoeren 56 (14%) patiënten hypotensie; bij 15 (4%) van de patiënten werd dit event geassocieerd met de behandeling. Bij zes (1.5%) patiënten werd een orthostatische hypotensie waargenomen; bij 2 (0.5%) patiënten werd dit event geassocieerd met de behandeling, waarvan één graad 1 en één graad 3 event. Van alle events geassocieerd met de behandeling, waren er 13/15 (87%) ≤graad 2 events.</p> <p><u>Anemie</u></p> <p>Graad 1 en 2 anemie, neutropenie, en een daling in het aantal lymphocyten werden waargenomen. De meeste van deze events vereisen geen interventie en/of kunnen vrij eenvoudig aangepakt worden door de dosis aan te passen. Over alle studies heen ervoeren 93 (24%) patiënten anemie; 43 (11%) patiënten werden deze events geassocieerd met de behandeling. Van alle events die geassocieerd werden met de behandeling waren er 27/43 (63%) ≤graad 2 events.</p> <p><u>Gestegen creatinine</u></p> <p>Gematigde stijgingen in the serum creatinine werden geobserveerd, ongeacht de de graad van recovery na het stopzetten van de medicatie. Doorheen alle studies, werd bij 84 (21%) patiënten een gestegen creatinine waargenomen; bij 55 (14%) patiënten werd dit event geassocieerd met de behandeling. Van alle events geassocieerd met de behandeling, waren er 53/55 (96%) ≤grade 2 events.</p> <p><u>Gezichtsstoornissen en oogaandoeningen</u></p> <p>Van alle oogaandoeningen en gezichtsstoornissen dewelke werden gerapporteerd over alle studies heen (wazig zicht, diplopie of dubbel zien, fotofobie, droge ogen, een abnormal gevoel in het oog, conjunctivitis,</p>
---	---

vertroebeling van de cornea, oogirritatie, oogpijn, oedeem van het ooglid, halo's zien, toename van het traanvocht, verminderd scherpzicht, scotoom, glasvochttroebeling) is een wazig zicht het meest waarschijnlijk een gevolg van een verstoring ter hoogte van de cornea. Wazig zicht werd in 5% van de gevallen geassocieerd met de behandeling, waarvan: 4% een graad 1 event betrof en 1% een graad 2 event.

QT Interval verlenging

Vijf patiënten (1%) ervaarden een voorbijgaande verlenging van het QT interval, alle events waren grad 1 events en waren 1 reversiebel; geen van deze patiënten zette de behandeling stop door dit event.