

Product Name	Tagrisso®												
Active substance	osimertinib												
Indication and conditions of use	<p><b>Indication</b> Tagrisso® is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p><b>Posology</b> Treatment with Tagrisso® should be initiated by a physician experienced in the use of anticancer therapies. When considering the use of Tagrisso® as a treatment for locally advanced or metastatic NSCLC, it is necessary that EGFR T790M mutation status is determined. EGFR T790M mutation status should be determined by using a validated test method.</p> <p><u>Posology</u> The recommended dose is 80 mg osimertinib once a day until disease progression or unacceptable toxicity. If a dose of Tagrisso® is missed, the dose should be made up unless the next dose is due within 12 hours. Tagrisso® can be taken with or without food at the same time each day.</p> <p><u>Dose adjustments</u> Dosing interruption and/or dose reduction may be required based on individual safety and tolerability. If dose reduction is necessary, then the dose should be reduced to 40 mg taken once daily. Dose reduction guidelines for adverse reactions toxicities are provided in Table 1.</p> <p><b>Table 1. Tagrisso® dose adjustment information for adverse reactions</b></p> <table border="1" data-bbox="528 1458 1485 2024"> <thead> <tr> <th data-bbox="528 1458 687 1554">Target organ</th> <th data-bbox="687 1458 1054 1554">Adverse reaction<sup>a</sup></th> <th data-bbox="1054 1458 1485 1554">Dose modification</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="528 1554 687 1653"><i>Pulmonary</i></td> <td data-bbox="687 1554 1054 1653">ILD/Pneumonitis</td> <td data-bbox="1054 1554 1485 1653">Permanently discontinue Tagrisso®</td> </tr> <tr> <td data-bbox="528 1653 687 1899" rowspan="2"><i>Cardiac</i></td> <td data-bbox="687 1653 1054 1899">QTc interval greater than 500 msec on at least 2 separate ECGs</td> <td data-bbox="1054 1653 1485 1899">Withhold Tagrisso® until QTc interval is less than 481 msec or recovery to baseline if baseline QTc is greater than or equal to 481 msec, then restart at a reduced dose (40 mg)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="687 1899 1054 2024">QTc interval prolongation with signs/symptoms of serious arrhythmia</td> <td data-bbox="1054 1899 1485 2024">Permanently discontinue Tagrisso®</td> </tr> </tbody> </table>		Target organ	Adverse reaction <sup>a</sup>	Dose modification	<i>Pulmonary</i>	ILD/Pneumonitis	Permanently discontinue Tagrisso®	<i>Cardiac</i>	QTc interval greater than 500 msec on at least 2 separate ECGs	Withhold Tagrisso® until QTc interval is less than 481 msec or recovery to baseline if baseline QTc is greater than or equal to 481 msec, then restart at a reduced dose (40 mg)	QTc interval prolongation with signs/symptoms of serious arrhythmia	Permanently discontinue Tagrisso®
Target organ	Adverse reaction <sup>a</sup>	Dose modification											
<i>Pulmonary</i>	ILD/Pneumonitis	Permanently discontinue Tagrisso®											
<i>Cardiac</i>	QTc interval greater than 500 msec on at least 2 separate ECGs	Withhold Tagrisso® until QTc interval is less than 481 msec or recovery to baseline if baseline QTc is greater than or equal to 481 msec, then restart at a reduced dose (40 mg)											
	QTc interval prolongation with signs/symptoms of serious arrhythmia	Permanently discontinue Tagrisso®											

<i>Other</i>	Grade 3 or higher adverse reaction	Withhold Tagrisso® for up to 3 weeks
	If Grade 3 or higher adverse reaction improves to Grade 0-2 after withholding of Tagrisso® for up to 3 weeks	Tagrisso® may be restarted at the same dose (80 mg) or a lower dose (40 mg)
	Grade 3 or higher adverse reaction that does not improve to Grade 0-2 after withholding for up to 3 weeks	Permanently discontinue Tagrisso®

<sup>a</sup> Note: The intensity of clinical adverse events graded by the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.  
 ECGs: Electrocardiograms; QTc: QT interval corrected for heart rate

**Special populations**

No dosage adjustment is required due to patient age, body weight, gender, ethnicity and smoking status.

*Hepatic impairment*

No dose adjustment is recommended in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin  $\leq$  upper limit of normal (ULN) and aspartate aminotransferase (AST)  $>$ ULN or total bilirubin  $>$ 1.0 to 1.5x ULN and any AST) but caution should be used when administering Tagrisso® to these patients. The safety and efficacy of this medicinal product has not been established in patients with moderate or severe hepatic impairment. Until additional data become available, use in patients with moderate or severe hepatic impairment is not recommended.

*Renal impairment*

No dose adjustment is recommended in patients with mild and moderate renal impairment. Limited data are available in patients with severe renal impairment. The safety and efficacy of this medicinal product has not been established in patients with end-stage renal disease [creatinine clearance (CLcr)  $<$ 15 mL/min, calculated by the Cockcroft and Gault equation], or on dialysis. Caution should be exercised when treating patients with severe and end stage renal impairment.

*Paediatric population*

The safety and efficacy of Tagrisso® in children or adolescents aged less than 18 years have not been established. No data are available.

**Method of administration**

This medicinal product is for oral use. The tablet should be swallowed whole with water and it should not be crushed, split or chewed.  
 If the patient is unable to swallow the tablet, the tablet may first be dispersed in 50 mL of noncarbonated water. It should be dropped in the water, without crushing, stirred until dispersed and immediately swallowed. An additional half a glass of water should be added to ensure that no residue remains and then immediately swallowed. No other liquids should be added.

	<p>If administration via nasogastric tube is required, the same process as above should be followed but using volumes of 15 mL for the initial dispersion and 15 mL for the residue rinses. The resulting 30 mL of liquid should be administered as per the naso-gastric tube manufacturer's instructions with appropriate water flushes. The dispersion and residues should be administered within 30 minutes of the addition of the tablets to water.</p>
--	---

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>The responsible physician will evaluate the eligibility of the patient and inform the treating physician. The decision will be sent to the treating physician within 7 working days. If the request has been approved, the treating physician will receive the Medical Need Program protocol and all the necessary documents.</p> <p>For inclusion in the program the patient must fulfil all of the following eligibility criteria:</p> <p><b><u>Inclusion criteria</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients should have been clearly and completely informed by the treating physician and provided written consent, before the start of the treatment.</li> <li>2. Only adult patients aged 18 or over can participate.</li> <li>3. Patients have locally advanced (stage IIIB) or metastatic (stage IV) EGFRm NSCLC, not amenable to curative surgery or radiotherapy, with confirmation of the presence of the EGFR T790M mutation by validated, robust, reliable and sensitive test using either tumour DNA derived from a tissue sample or circulating tumour DNA (ctDNA) obtained from a plasma sample. If a plasma-based ctDNA test is used and the result is negative, it is advisable to follow-up with a tissue test wherever possible due to the potential for false negative results using a plasma-based test.</li> <li>4. The patient is not eligible for a clinical trial running with Tagrisso® (osimertinib, any line of therapy) and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.</li> <li>5. 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.</li> <li>6. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving Tagrisso®.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients should be advised to use effective contraception for the following periods after completion of treatment with this medicinal product: at least 2 months for females and 4 months for males.</li> <li>• Tagrisso® should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with Tagrisso®.</li> </ul> </li> <li>7. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Tagrisso®.</li> </ol> <p><b><u>Exclusion criteria</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Previous or current treatment with Tagrisso®.</li> <li>2. Patients currently receiving (or unable to stop use at least 1 week prior to receiving the first dose of Tagrisso® ) any treatment known to be potent inhibitors or inducers of cytochrome P450 (CYP) 3A4 or herbal supplements known to be potent inducers of CYP3A4 like St. John's wort.</li> </ol>
---	--

3. History of hypersensitivity to excipients of Tagrisso® or to drugs with a similar chemical structure or class to Tagrisso®.

**The latest approved SmPC of Tagrisso should be consulted before the initiation of the treatment for more information on special warnings and precautions and possible relevant safety issues (for example interstitial lung disease, QTc interval prolongation, hepatic insufficiency, toxicity from prior therapy...).**

<p>Duration of the program</p>	<p>Tagrisso® will be provided free of charge by NV AstraZeneca SA on an individual patient basis following the criteria stated in this program from date of approval of the medical need program (but not before August 1st 2016) until :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• the product will be commercially available and reimbursed in Belgium. If reimbursement is obtained but the reimbursement criteria are stricter than in the MNP, the patients already included in the program and who don't correspond to the reimbursement criteria will continue to receive the treatment if they are responding to this treatment</li> <li>• AstraZeneca decides to terminate enrolment of new patients in the programme. In this case, the patients already included in the program at the time of AstraZeneca's decision will continue to receive the treatment if they are responding to this treatment</li> <li>• in the clinical judgment of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment</li> <li>• the treating physician believes it is in the patient's best interest to stop the therapy.</li> <li>• the patient wants to discontinue the therapy.</li> </ul>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>The initial request form and physician declaration will need to be completed and signed by the treating physician and returned to NV AstraZeneca SA using the below e-mail address:  <a href="mailto:TagrissoMNPbelgium@astrazeneca.com">TagrissoMNPbelgium@astrazeneca.com</a></p> <p>The list of patient eligibility criteria will need to be completed by the treating physician and send together with the initial request for Tagrisso® to NV AstraZeneca SA. This list of patient eligibility criteria contained in the Initial Request Form, will only need to be completed once for every patient.</p> <p>Tagrisso® will only be made available by NV AstraZeneca SA in case the responsible physician gives a positive advice on the admissibility of the patient upon an individual request submitted by the treating physician. The initiation and conduct of the treatment with Tagrisso® for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p>Responsible of the program:          NV AstraZeneca SA          Dr. An Matthys          Medical Director          Rue Egide Van Ophemstraat 110,          B-1180 Brussels          +32 (0) 2 370 48 11  <a href="mailto:an.matthys@astrazeneca.com">an.matthys@astrazeneca.com</a></p> <p>Questions about the program can be addressed to:          NV AstraZeneca SA          Lien De Cooman          Medical Science Liaison, Oncology</p>

Rue Egide Van Ophemstraat 110,  
B-1180 Brussels  
+32 (0) 2 370 48 11  
[lien.decooman@astrazeneca.com](mailto:lien.decooman@astrazeneca.com)

<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medication needs to be returned for destruction to an External Service Provider with the intervention of NV AstraZeneca SA or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. In case the unused medication is destroyed under the physician's responsibility, a proof of the destruction will be requested by NV AstraZeneca SA. 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>
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p><u>The physician should report any adverse event to:</u></p> <p>Local Patient Safety Unit of NV AstraZeneca SA  Rue Egide Van Ophemstraat 110,  B-1180 Brussels  Belgium  +32 (0)2 370 41 21  PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com</p> <p><u>Summary of the safety profile</u></p> <p>The safety data of Tagrisso® reflect exposure from 411 previously treated T790M mutation-positive NSCLC patients who received a dose of 80 mg daily. Comparative safety data from randomised clinical trials are not yet available. Most adverse reactions were Grade 1 or 2 in severity. The most commonly reported adverse drug reactions (ADRs) were diarrhoea (42%) and rash (24%). Grade 3 and grade 4 adverse events across both studies were 26% and 1.2%, respectively. In patients treated with Tagrisso® 80 mg once daily, dose reductions due to ADRs occurred in 2.2% of the patients. Discontinuation due to adverse reactions or abnormal laboratory parameters was 3.2%.</p> <p><u>Tabulated list of adverse reactions</u></p> <p>Table 2 lists the incidences of adverse reactions commonly reported in patients receiving Tagrisso.</p> <p>Adverse drug reactions are listed according to system organ class (SOC) in MedDRA. Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness. In addition, the corresponding frequency category for each ADR is based on the CIOMS III convention and is defined as: very common (<math>\geq 1/10</math>); common (<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>); uncommon (<math>\geq 1/1,000</math> to <math>&lt; 1/100</math>); rare (<math>\geq 1/10,000</math> to <math>&lt; 1/1,000</math>); very rare (<math>&lt; 1/10,000</math>); not known (cannot be estimated from available data). This section includes only data derived from completed studies where patient exposure is known. Data in Table 2 are cumulative from AURA extension (Phase II) and AURA 2 studies; only events for patients receiving at least one dose of Tagrisso are summarized.</p> <p><b>Table 1. Adverse drug reactions reported in AURA<sup>a</sup> studies</b></p>



MedDRA SOC	MedDRA term	CIOMS descriptor/ overall frequency (all CTCAE grades) <sup>b</sup>	Frequency of CTCAE grade 3-4
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	Interstitial lung disease <sup>c</sup>	Common (2.7%) <sup>d</sup>	0.7%
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Diarrhoea	Very common (42%)	1%
	Stomatitis	Very common (12%)	0%
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	Rash <sup>e</sup>	Very common (41%)	0.5%
	Dry skin <sup>f</sup>	Very common (31%)	0%
	Paronychia <sup>g</sup>	Very common (25%)	0%
	Pruritus	Very common (14%)	0%
<b>Investigations (findings based on test results presented as CTCAE grade shifts)</b>	Platelet count decreased <sup>h</sup>	Very common (54%)	1.2%
	Leucocytes decreased <sup>h</sup>	Very common (67%)	1.2%
	Neutrophils decreased <sup>h</sup>	Very common (33%)	3.4%

<sup>a</sup> Data is cumulative from AURA extension (Phase II) and AURA 2 studies; only events for patients receiving at least one dose of Tagrisso® are summarized.

<sup>b</sup> National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

<sup>c</sup> Includes cases reported within the clustered terms: Interstitial lung disease and pneumonitis.

<sup>d</sup> 4 CTCAE grade 5 events (fatal) were reported.

<sup>e</sup> Includes cases reported within the clustered terms for rash AEs: Rash, rash generalised, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pustular, erythema, folliculitis, acne, dermatitis and dermatitis acneiform.

<sup>f</sup> Includes cases reported within the clustered terms: Dry skin, skin fissures, xerosis, eczema.

<sup>g</sup> Includes cases reported within the clustered terms: Nail bed disorder, nail bed inflammation, nail bed tenderness, nail discoloration, nail disorder, nail dystrophy, nail infection, nail ridging, onychoclasia, onycholysis, onychomadesis, paronychia.

<sup>h</sup> Represents the incidence of laboratory findings, not of reported adverse events.

The full information on undesirable effects can be found in the Summary of Product Characteristics available on the European Medicines Agency website.

Nom du médicament	Tagrisso										
Nom de la substance active	osimertinib										
Indication et conditions d'utilisation	<p><b>Indication</b> Tagrisso® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M (récepteur du facteur de croissance épidermique).</p> <p><b>Posologie</b> Le traitement par Tagrisso® doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée comme traitement d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, il est nécessaire que le statut mutationnel EGFR T790M soit déterminé. Le statut mutationnel EGFR T790M doit être déterminé en utilisant une méthode d'analyse validée.</p> <p><u>Posologie</u> La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. En cas d'oubli d'une prise de Tagrisso® la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose. Tagrisso® peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure.</p> <p><u>Adaptations posologiques</u> Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite à 40 mg une fois par jour. Les recommandations de réduction de la posologie en cas d'effets indésirables figurent dans le Tableau 1.</p> <p><b>Tableau 1. Informations sur l'adaptation de la posologie de Tagrisso® en cas d'effets indésirables</b></p> <table border="1" data-bbox="525 1608 1485 2016"> <thead> <tr> <th data-bbox="525 1608 671 1704">Organe cible</th> <th data-bbox="671 1608 1070 1704">Effet indésirable<sup>a</sup></th> <th data-bbox="1070 1608 1485 1704">Modification de la dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="525 1704 671 1839"><i>Poumons</i></td> <td data-bbox="671 1704 1070 1839">Pneumopathie interstitielle diffuse /pneumopathie inflammatoire</td> <td data-bbox="1070 1704 1485 1839">Arrêt définitif du traitement par Tagrisso®</td> </tr> <tr> <td data-bbox="525 1839 671 2016"><i>Cœur</i></td> <td data-bbox="671 1839 1070 2016">Intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECG distincts</td> <td data-bbox="1070 1839 1485 2016">Interrompre le traitement par Tagrisso® jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc</td> </tr> </tbody> </table>		Organe cible	Effet indésirable <sup>a</sup>	Modification de la dose	<i>Poumons</i>	Pneumopathie interstitielle diffuse /pneumopathie inflammatoire	Arrêt définitif du traitement par Tagrisso®	<i>Cœur</i>	Intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECG distincts	Interrompre le traitement par Tagrisso® jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc
Organe cible	Effet indésirable <sup>a</sup>	Modification de la dose									
<i>Poumons</i>	Pneumopathie interstitielle diffuse /pneumopathie inflammatoire	Arrêt définitif du traitement par Tagrisso®									
<i>Cœur</i>	Intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECG distincts	Interrompre le traitement par Tagrisso® jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc									

		de référence était supérieur ou égal à 481 ms, puis reprendre le traitement à une dose réduite (40 mg)
	Allongement de l'intervalle QTc avec des signes/symptômes d'arythmie grave	Arrêt définitif du traitement par Tagrisso <sup>®</sup>
<i>Autres</i>	Effet indésirable de grade 3 ou plus	Interruption du traitement par Tagrisso <sup>®</sup> jusqu'à 3 semaines
	Si amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO <sup>®</sup> dans un délai de 3 semaines	Reprendre le traitement par Tagrisso <sup>®</sup> à la même dose (80 mg) ou à une dose inférieure (40 mg)
	Si absence d'amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO <sup>®</sup> dans un délai de 3 semaines	Arrêt définitif du traitement par Tagrisso <sup>®</sup>
<p><sup>a</sup> Remarque : L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée selon la classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE) version 4.0. ECG : Electrocardiogramme ; QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque</p> <p><u>Populations particulières</u> Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de l'origine ethnique et du statut tabagique du patient.</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite normale supérieure (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) &gt; LSN ou bilirubine totale &gt; 1,0 à 1,5 x LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) mais il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de Tagrisso chez ces patients. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles, l'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas recommandée.</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Des données limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La</p>		

sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale [clairance de la créatinine (CLcr) <15 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault], ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale.

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Tagrisso® chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

**Mode d'administration**

Ce médicament est administré par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit être ni écrasé, ni divisé, ni mâché.

Si le patient est incapable d'avaler le comprimé, le comprimé peut dans un premier temps être dispersé dans 50 ml d'eau non gazeuse. Le comprimé doit être mis, sans être écrasé, dans l'eau, remué jusqu'à dispersion et la dispersion obtenue immédiatement bue. Un demi-verre d'eau additionnel doit être ajouté afin de s'assurer qu'aucun résidu ne reste et être ensuite immédiatement bu. Aucun autre liquide ne doit être ajouté.

Si une administration par sonde nasogastrique est nécessaire, le même processus que décrit précédemment doit être suivi, mais en utilisant des volumes de 15 ml pour la dispersion initiale et de 15 ml pour le rinçage des résidus. Les 30 ml de liquide obtenus doivent être administrés conformément aux instructions du fabricant de la sonde nasogastrique avec des rinçages appropriés à l'eau. La dispersion et les résidus doivent être administrés au plus tard 30 minutes après avoir mis le comprimé dans l'eau.

<p>Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme</p>	<p>Le médecin responsable évaluera l'éligibilité du patient et informera le médecin traitant. La décision sera communiquée au médecin traitant dans les 7 jours ouvrables. Si la demande a été approuvée, le médecin traitant recevra le protocole du programme médical d'urgence et tous les documents nécessaires.</p> <p>Pour être inclus dans le programme, le patient doit répondre aux critères d'éligibilité suivants :</p> <p><b>Critères d'inclusion</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Les patients doivent avoir été clairement et complètement informés par le médecin traitant et doivent avoir fourni un consentement écrit avant le début du traitement.</li> <li>2. Seuls les patients adultes de 18 ou plus peuvent participer.</li> <li>3. Les patients ont un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) avec mutation EGFR, non éligible pour une chirurgie curative ou la radiothérapie, avec confirmation de la présence de la mutation EGFR T790M par un test validé, robuste, fiable et sensible en utilisant soit l'ADN tumoral provenant d'un échantillon de tissu soit l'ADN tumoral circulant (ADNtc) obtenu à partir d'un échantillon de plasma. Si un test d'ADNtc plasmatique est utilisé et que le résultat est négatif, il est conseillé de procéder à un suivi en réalisant un test tissulaire chaque fois que possible en raison du risque de faux-négatifs associé au test plasmatique.</li> <li>4. Le patient n'est éligible pour aucune étude clinique en cours avec Tagrisso® (osimertinib, toutes lignes de traitement) et/ou aucune étude clinique en cours dans l'indication envisagée dans ce programme.</li> <li>5. Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante par les traitements alternatifs approuvés et commercialement disponibles, selon les recommandations cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité.</li> <li>6. Les femmes en âge de procréer doivent éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par Tagrisso®.       <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant les périodes suivantes après la fin du traitement, au moins 2 mois pour les femmes et 4 mois pour les hommes.</li> <li>• Tagrisso® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la patiente ne l'exige.</li> </ul> </li> <li>7. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Tagrisso®.</li> </ol> <p><b>Critères d'exclusion</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Traitement précédent ou actuel avec Tagrisso®.</li> <li>2. Les patients recevant actuellement un traitement connu pour être un puissant inhibiteur ou inducteur du cytochrome P450</li> </ol>
--	--

	<p>(CYP) 3A4 ou des suppléments de phytothérapie connus pour être des inducteurs puissants du CYP3A4 comme le millepertuis (ou n'ayant pas la possibilité d'en arrêter l'utilisation au moins 1 semaine avant de recevoir la première dose de Tagrisso®).</p> <p>3. Antécédents d'hypersensibilité aux excipients de Tagrisso® ou à des médicaments ayant une structure chimique similaire ou appartenant à la même classe que Tagrisso®</p> <p><b>Le dernier RCP approuvé de Tagrisso doit être consulté avant l'initiation du traitement afin d'obtenir plus d'informations sur les mises en garde spéciales et précautions d'emploi et les problèmes de sécurité possibles (par exemple pneumopathies interstitielles, allongement de l'intervalle QTc, insuffisance hépatique, toxicité résultant de traitements antérieurs, ...).</b></p>
--	--

Durée	<p>Tagrisso® sera fourni gratuitement par NV AstraZeneca SA sur base individuelle en respectant les critères mentionnés dans ce programme à partir de la date d’approbation de ce programme médical d’urgence (mais pas avant le 1<sup>er</sup> août 2016), et ceci jusqu’au moment où :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le produit est commercialisé et remboursé en Belgique. Si le remboursement est obtenu mais que les critères de remboursement sont plus stricts que dans le programme médical d’urgence, les patients déjà inclus dans le programme et qui ne correspondent pas aux critères de remboursement continueront de recevoir le traitement s’ils y répondent</li> <li>• AstraZeneca décide d’arrêter l’enrôlement de nouveaux patients dans le programme. Dans ce cas, les patients déjà inclus dans le programme au moment de la décision d’AstraZeneca continueront de recevoir le traitement s’ils y répondent</li> <li>• votre médecin traitant estime que, de son point de vue clinique, vous ne bénéficiez plus de la continuation du traitement</li> <li>• votre médecin estime qu’il est dans votre propre intérêt d’arrêter le traitement</li> <li>• vous souhaitez vous-même arrêter le traitement.</li> </ul>
Conditions de distribution	<p>Le formulaire de demande initiale et la déclaration du médecin devront être complétés et signés par le médecin traitant et retournés à NV AstraZeneca SA au moyen de l’adresse e-mail suivante : <a href="mailto:TagrissoMNPbelgium@astrazeneca.com">TagrissoMNPbelgium@astrazeneca.com</a></p> <p>La liste des critères d’éligibilité du patient devra être complétée par le médecin traitant et renvoyée avec la demande initiale de Tagrisso® à NV AstraZeneca SA. La liste des critères d’éligibilité contenue dans le formulaire de demande initiale ne devra être complétée qu’une fois pour chaque patient.</p> <p>Tagrisso® sera seulement délivré par NV AstraZeneca SA si le médecin responsable donne un avis positif sur l’admissibilité du patient sur base d’une demande individuelle soumise par le médecin traitant. L’initiation et la poursuite du traitement avec Tagrisso® pour un patient particulier tombe sous la responsabilité unique et entière du médecin traitant.</p>
Responsable	<p>Médecin responsable du programme :          NV AstraZeneca SA          Dr. An Matthys          Directeur médical          Rue Egide Van Ophem 110,          B-1180 Bruxelles          +32 (0) 2 370 48 11  <a href="mailto:an.matthys@astrazeneca.com">an.matthys@astrazeneca.com</a></p> <p>Les questions sur ce programme peuvent être adressées à :</p>

	<p>NV AstraZeneca SA Lien De Cooman Medical Science Liaison, Oncology Rue Egide Van Ophem 110, B-1180 Bruxelles +32 (0) 2 370 48 11 <a href="mailto:lien.decooman@astrazeneca.com">lien.decooman@astrazeneca.com</a></p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament non utilisé doit être retourné pour destruction chez un fournisseur de service externe avec l'intervention de NV AstraZeneca SA ou détruit sur un site approprié aussi vite que possible après la fin du traitement du patient. Si la médication non utilisée est détruite sous la responsabilité du médecin, une preuve de la destruction sera requise par NV AstraZeneca SA. La médication délivrée pour un patient individuel dans le contexte du programme médical d'urgence peut uniquement être utilisée pour ce patient particulier.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p><u>Le médecin doit rapporter tout évènement indésirable à :</u> Unité locale Patient Safety de NV AstraZeneca SA Rue Egide Van Ophemstraat 110, B-1180 Brussels Belgium +32 (0)2 370 41 21 <a href="mailto:PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com">PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com</a></p> <p><u>Résumé du profil de tolérance</u> Les données de tolérance de Tagrisso® reflètent une exposition chez 411 patients atteints d'un CBNPC positif pour la mutation T790M précédemment traités, ayant reçu une dose de 80 mg par jour. Les données de tolérance comparatives issues des essais cliniques randomisés ne sont pas encore disponibles à ce jour. La majorité des effets indésirables avaient une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (42 %) et les rashes (24 %). L'incidence des événements indésirables de grades 3 et 4 survenus dans les deux études était respectivement de 26 % et 1,2 %. Chez les patients traités par Tagrisso® à raison de 80 mg une fois par jour, la posologie a été réduite à cause d'effets indésirables chez 2,2 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables ou d'anomalies des paramètres biologiques chez 3,2 % des patients.</p> <p><u>Liste tabulée des effets indésirables</u> Le Tableau 2 présente l'incidence des effets indésirables fréquemment rapportés chez les patients traités par Tagrisso®.</p> <p>Les effets indésirables sont présentés selon la classification par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention CIOMS III et est définie de</p>



la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Cette rubrique n'inclut que les données issues des études terminées pour lesquelles l'exposition des patients est connue. Les données du Tableau 2 sont des données cumulatives des études AURA extension (phase II) et AURA 2 ; seuls les événements survenus chez les patients ayant reçu au moins une dose de Tagrisso<sup>®</sup> sont résumés.

**Tableau 2. Effets indésirables rapportés dans les études AURA<sup>a</sup>**

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE) <sup>b</sup> selon la convention CIOMS	Fréquence des effets indésirables de grades 3-4 selon la classification CTCAE
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Pneumopathie interstitielle diffuse <sup>c</sup>	Fréquent (2,7 %) <sup>d</sup>	0,7 %
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée	Très fréquent (42 %)	1 %
	Stomatite	Très fréquent (12 %)	0 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Rash <sup>e</sup>	Très fréquent (41 %)	0,5 %
	Sécheresse de la peau <sup>f</sup>	Très fréquent (31 %)	0 %
	Périonyxis <sup>g</sup>	Très fréquent (25 %)	0 %
	Prurit	Très fréquent (14 %)	0 %
<b>Investigations (les résultats sont basés sur</b>	Numération plaquettaire diminuée <sup>h</sup>	Très fréquent (54 %)	1,2 %

	<b>les résultats des tests présentés comme des changements de grade CTCAE)</b>	Diminution du nombre de leucocytes <sup>h</sup>	Très fréquent (67 %)	1,2 %
		Diminution du nombre de neutrophiles <sup>h</sup>	Très fréquent (33 %)	3,4 %
<p><sup>a</sup> Il s'agit de données cumulatives des études AURA extension (phase II) et AURA 2 ; seuls les événements survenus chez des patients ayant reçu au moins une dose de TAGRISSO sont résumés.</p> <p><sup>b</sup> Classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des EI (NCI CTCAE/CTC), version 4.0.</p> <p><sup>c</sup> Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : pneumopathie interstitielle diffuse et pneumopathie inflammatoire.</p> <p><sup>d</sup> 4 événements de grade 5 (fatals) selon la classification CTCAE ont été rapportés.</p> <p><sup>e</sup> Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants pour les EI de type rash : rash, rash généralisé, éruption érythémateuse, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption pustuleuse, érythème, folliculite, acné, dermatite et dermatite acnéiforme.</p> <p><sup>f</sup> Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : sécheresse cutanée, fissures cutanées, xérose, eczéma.</p> <p><sup>g</sup> Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : anomalies du lit unguéal, inflammation du lit unguéal, sensibilité au niveau du lit unguéal, coloration anormale des ongles, anomalies au niveau des ongles, dystrophie unguéale, infection unguéale, striures unguéales, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse, périonyxis.</p> <p><sup>h</sup> Représente l'incidence des résultats de laboratoire, et non pas des événements indésirables rapportés.</p> <p>L'information complète sur les effets indésirables peut être consultée dans le Résumé des caractéristiques du Produit disponible sur le site web de l'Agence Européenne des Médicaments.</p>				

Naam geneesmiddel	Tagrisso®										
Naam actieve substantie	osimertinib										
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p><b>Indicatie</b> Tagrisso® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met een epidermale groeifactor receptor (EGFR) T790M-mutatie.</p> <p><b>Dosering</b> De behandeling met Tagrisso® dient te worden gestart door een arts die ervaren is in het toepassen van therapieën tegen kanker. Wordt het gebruik van TAGRISSO overwogen voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC, dan is het noodzakelijk dat de status van de EGFR T790M-mutatie is vastgesteld. De status van de EGFR T790M-mutatie dient te worden bepaald met behulp van een gevalideerde testmethode.</p> <p><u>Dosering</u> De aanbevolen dosis is eenmaal daags 80 mg osimertinib tot progressie van de ziekte of een onaanvaardbare toxiciteit. Als er een dosis Tagrisso® wordt vergeten, dan dient de dosis alsnog te worden ingenomen, tenzij de volgende dosis al binnen 12 uur moet worden genomen. Tagrisso® kan elke dag rond hetzelfde tijdstip met of zonder voedsel worden ingenomen.</p> <p><u>Dosisaanpassingen</u> Afhankelijk van de veiligheid en verdraagbaarheid van de individuele patiënt kan er een dosisonderbreking en/of dosisreductie nodig zijn. Als een dosisreductie noodzakelijk is, dan dient de dosis te worden verlaagd naar eenmaal daags 40 mg. In tabel 1 worden richtlijnen gegeven voor dosisreductie bij bijwerkingen door toxiciteit.</p> <p><b>Tabel 1. Informatie over dosisaanpassing van Tagrisso® indien er zich bijwerkingen voordoen</b></p> <table border="1" data-bbox="502 1534 1484 1989"> <thead> <tr> <th data-bbox="502 1534 675 1601">Doelorgaan</th> <th data-bbox="675 1534 1109 1601">Bijwerking<sup>a</sup></th> <th data-bbox="1109 1534 1484 1601">Dosisaanpassing</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="502 1601 675 1702"><i>Longen</i></td> <td data-bbox="675 1601 1109 1702">ILD/pneumonitis</td> <td data-bbox="1109 1601 1484 1702">Beëindig het gebruik van Tagrisso® permanent</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1702 675 1989"><i>Hart</i></td> <td data-bbox="675 1702 1109 1989">QTc-interval groter dan 500 ms op minstens twee verschillende ECG's</td> <td data-bbox="1109 1702 1484 1989">Onderbreek het gebruik van Tagrisso® tot het QTc-interval kleiner is dan 481 ms of is hersteld naar de uitgangswaarde als de uitgangswaarde van QTc groter is dan of gelijk is aan 481 ms. Herstart met een</td> </tr> </tbody> </table>		Doelorgaan	Bijwerking <sup>a</sup>	Dosisaanpassing	<i>Longen</i>	ILD/pneumonitis	Beëindig het gebruik van Tagrisso® permanent	<i>Hart</i>	QTc-interval groter dan 500 ms op minstens twee verschillende ECG's	Onderbreek het gebruik van Tagrisso® tot het QTc-interval kleiner is dan 481 ms of is hersteld naar de uitgangswaarde als de uitgangswaarde van QTc groter is dan of gelijk is aan 481 ms. Herstart met een
Doelorgaan	Bijwerking <sup>a</sup>	Dosisaanpassing									
<i>Longen</i>	ILD/pneumonitis	Beëindig het gebruik van Tagrisso® permanent									
<i>Hart</i>	QTc-interval groter dan 500 ms op minstens twee verschillende ECG's	Onderbreek het gebruik van Tagrisso® tot het QTc-interval kleiner is dan 481 ms of is hersteld naar de uitgangswaarde als de uitgangswaarde van QTc groter is dan of gelijk is aan 481 ms. Herstart met een									

		gereduceerde dosis (40 mg)
	Verlenging van het QTc-interval met verschijnselen/symptomen van een ernstige ritmestoornis	Beëindig het gebruik van Tagrisso® permanent
<i>Overige</i>	Bijwerking van graad 3 of hoger	Onderbreek het gebruik van Tagrisso® gedurende maximaal 3 weken
	Als de bijwerking van graad 3 of hoger is verbeterd naar graad 0-2 nadat het gebruik van Tagrisso® gedurende maximaal 3 weken werd onderbroken	Het gebruik van Tagrisso® kan opnieuw worden gestart met dezelfde dosis (80 mg) of een lagere dosis (40 mg)
	De bijwerking van graad 3 of hoger is niet verbeterd naar graad 0-2 nadat het gebruik van Tagrisso® gedurende maximaal 3 weken werd onderbroken	Beëindig het gebruik van Tagrisso® permanent

<sup>a</sup> Opmerking: Classificatie van de ernst van de bijwerkingen op basis van de National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versie 4.0.  
ECG's: Electrocardiogrammen; QTc: QT-interval gecorrigeerd voor frequentie van de hartslag

**Bijzondere patiëntengroepen**

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van de leeftijd, het lichaamsgewicht, het geslacht, de etniciteit of het rookgedrag van de patiënt.

***Leverinsufficiëntie***

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (totale bilirubinewaarde ≤bovenlimiet van normaal (ULN) en aspartaataminotransferase (ASAT) >ULN of totale bilirubinewaarde >1,0 tot 1,5x ULN en willekeurige ASAT). Voorzichtigheid is echter geboden bij het toedienen van TAGRISSO aan dergelijke patiënten. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie zijn niet vastgesteld. Totdat er aanvullende gegevens bekend worden, wordt het gebruik bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie afgeraden.

***Nierinsufficiëntie***

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie.

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij patiënten met terminaal nierfalen (creatinineklaring [CLcr] <15 ml/min, zoals berekend met de Cockcroft-Gault-formule) of bij patiënten die dialyse ondergaan, zijn niet vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige en terminale nierinsufficiëntie.

***Pediatrische patiënten***

De veiligheid en werkzaamheid van Tagrisso® bij kinderen of jongeren tot 18 jaar

	<p>zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.</p> <p><b>Wijze van toediening</b></p> <p>Dit geneesmiddel is bedoeld voor oraal gebruik. De tablet dient in zijn geheel met water te worden doorgeslikt en mag niet worden gedeeld, gekauwd of fijngemalen.</p> <p>Als de patiënt niet in staat is om de tablet door te slikken, dan kan de tablet worden opgelost in 50 ml niet-koolzuurhoudend water. De tablet moet zonder deze eerst te verpulveren aan het water worden toegevoegd. Er moet worden geroerd tot de tablet is opgelost en onmiddellijk daarna moet de oplossing worden opgedronken. Het glas moet daarna weer tot de helft worden gevuld, om ervoor te zorgen dat er geen residu achterblijft. Dit water moet onmiddellijk worden opgedronken. Er mogen geen andere vloeistoffen worden toegevoegd. Als het geneesmiddel via een maagsonde moet worden toegediend, dan moet hetzelfde proces als hierboven worden gevolgd, maar met gebruik van een volume van 15 ml voor de aanvankelijke oplossing en 15 ml voor het doorspoelen van het residu. De resulterende 30 ml vloeistof moet met geschikte waterspoelingen worden toegediend volgens de instructies van de fabrikant van de maagsonde. De oplossing en het residu moeten uiterlijk 30 minuten nadat de tabletten aan het water zijn toegevoegd, worden toegediend.</p>
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>De verantwoordelijke arts zal evalueren of de patiënt in aanmerking komt en de behandelend arts informeren. De beslissing zal binnen de 7 werkdagen naar de behandelende arts worden opgestuurd. Indien de aanvraag werd goedgekeurd, zal de behandelende arts het protocol van het Medisch Noodprogramma en alle noodzakelijke documenten ontvangen.</p> <p><b>Inclusiecriteria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patiënten moeten duidelijk en volledig geïnformeerd zijn door de behandelende arts en schriftelijk hun toestemming hebben gegeven, voor aanvang van de behandeling.</li> <li>2. Enkel volwassen patiënten van minstens 18 jaar kunnen deelnemen.</li> <li>3. De patiënten hebben lokaal gevorderde (stadium IIIB) of gemetastaseerde (stadium IV) EGFRm NSCLC, niet vatbaar voor curatieve chirurgie of radiotherapie en de aanwezigheid van de EGFR T790M mutatie werd bevestigd door een gevalideerde, robuuste, betrouwbare en sensitieve test uitgevoerd met tumor-DNA dat afkomstig is van een weefselmonster of circulerend tumor-DNA (ctDNA) dat werd verkregen uit een plasmamonster. Als er echter een ctDNA-test op basis van plasma wordt uitgevoerd en het resultaat is negatief, dan is het raadzaam om, indien mogelijk, een vervolgonderzoek uit te voeren met een weefseltest, omdat een test op basis van plasma mogelijk fout-negatieve resultaten kan opleveren.</li> <li>4. De patiënt komt niet in aanmerking voor deelname aan een lopende klinische studie met Tagrisso® (osimertinib, alle behandelingslijnen) en/of een lopende klinische studie in de beoogde indicatie van dit programma.</li> <li>5. De patiënt kan niet naar tevredenheid worden behandeld met de goedgekeurde en commercieel beschikbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, omwille van werkzaamheids- en/of veiligheidsproblemen.</li> </ol>

	<p>6. Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient het advies te worden gegeven een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met Tagrisso®.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënten dient te worden aangeraden doeltreffende anticonceptie te gebruiken gedurende de volgende periodes na stopzetting van de behandeling met dit geneesmiddel: minstens 2 maanden voor vrouwen en minstens 4 maanden voor mannen.</li> <li>• Tagrisso® (osimertinib) mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met Tagrisso® vereist.</li> </ul> <p>7. Borstvoeding dient te worden stopgezet tijdens de behandeling met Tagrisso®.</p> <p><b>Exclusiecriteria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eerdere of huidige behandeling met Tagrisso®.</li> <li>2. Patiënten die momenteel behandeld worden met geneesmiddelen waarvan geweten is dat het krachtige inductoren of inhibitoren van cytochroom P450 (CYP) 3A4 zijn of met kruidensupplementen waarvan geweten is dat het krachtige inductoren zijn van CYP3A4 zoals bijvoorbeeld Sintjanskruid (of het gebruik hiervan niet minstens 1 week voor de eerste dosis Tagrisso® kunnen stopzetten).</li> <li>3. Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid aan hulpstoffen van Tagrisso® of aan geneesmiddelen met een gelijkaardige chemische structuur of die behoren tot dezelfde klasse als Tagrisso®</li> </ol> <p><b>De laatste goedgekeurde SKP van Tagrisso zou moeten geraadpleegd worden vóór het starten van de behandeling om meer informatie te bekomen i.v.m. bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en mogelijks relevante veiligheidsproblemen (bijvoorbeeld interstitiële longziekte, verlenging van het QTc-interval, leverinsufficiëntie, toxiciteit van vorige behandelingen, ....).</b></p>
<p>Duur van het programma</p>	<p>Tagrisso zal door NV AstraZeneca SA kosteloos ter beschikking worden gesteld op een individuele patiënten basis volgens de criteria vermeld in dit programma vanaf de datum van goedkeuring van het Medisch Noodprogramma (maar niet vroeger dan 1 augustus 2016) tot:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• het product beschikbaar zal zijn op de markt en terugbetaald zal worden in België. Indien de terugbetaling wordt bekomen, maar de terugbetalingscriteria strikter zijn dan in het Medisch Noodprogramma, zullen de patiënten die reeds in het programma zijn opgenomen en die niet beantwoorden aan de terugbetalingscriteria de behandeling blijven krijgen indien zij op de behandeling reageren</li> <li>• AstraZeneca beslist om de opname van nieuwe patiënten in het programma stop te zetten. In dit geval zullen de patiënten die op het ogenblik van AstraZeneca's beslissing reeds in het programma zijn opgenomen, de behandeling blijven krijgen indien zij op deze behandeling reageren</li> <li>• de behandelende arts vanuit zijn klinisch standpunt vindt dat de patiënt niet langer voordeel ondervindt aan het verdergaan met de behandeling</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• de behandelende arts vindt dat het in het eigen belang van de patiënt is om de behandeling te stoppen</li><li>• de patiënt de behandeling wil stoppen.</li></ul>
--	--

Distributievoorwaarden	<p>Het initiële aanvraagformulier en de verklaring van de arts zullen moeten worden ingevuld en ondertekend door de behandelende arts en teruggestuurd naar NV AstraZeneca SA via onderstaand e-mail adres: <a href="mailto:TagrissoMNPbelgium@astrazeneca.com">TagrissoMNPbelgium@astrazeneca.com</a></p> <p>De lijst met patiënt criteria zal moeten worden ingevuld door de behandelende arts en samen met de initiële aanvraag voor Tagrisso® worden teruggestuurd naar NV AstraZeneca SA. De lijst met patiënt - criteria in het initiële aanvraagformulier dient voor elke patiënt slechts eenmaal te worden ingevuld.</p> <p>Tagrisso zal door NV AstraZeneca SA enkel ter beschikking worden gesteld indien de verantwoordelijke arts een positief advies geeft aangaande de toelaatbaarheid van de patiënt op basis van een individuele aanvraag ingediend door de behandelende arts. Het opstarten en het verdere verloop van de behandeling met Tagrisso® voor een bepaalde patiënt zullen onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de behandelende arts vallen.</p>
Verantwoordelijke	<p>Verantwoordelijke voor het programma: NV AstraZeneca SA Dr. An Matthys Medisch Directeur Egide Van Ophemstraat 110, B-1180 Brussel + 32 (0) 2 370 48 11 <a href="mailto:An.matthys@astrazeneca.com">An.matthys@astrazeneca.com</a></p> <p>Vragen aangaande het programma kunnen gericht worden aan: NV AstraZeneca SA Lien De Cooman Medical Science Liaison, Oncologie Egide Van Ophemstraat 110, B-1180 Brussel + 32 (0) 2 370 48 11 <a href="mailto:Lien.decooman@astrazeneca.com">Lien.decooman@astrazeneca.com</a></p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Alle ongebruikte medicatie dient teruggestuurd te worden voor vernietiging naar een externe dienstverlener met de tussenkomst van NV AstraZeneca SA of vernietigd te worden in een geschikte inrichting zodra de patiënt zijn deelname aan het Medisch Noodprogramma stopzet. Wanneer de ongebruikte medicatie onder de verantwoordelijkheid van de arts wordt vernietigd, zal NV AstraZeneca SA een bewijs van vernietiging vragen. De medicatie die afgeleverd wordt op basis van een aanvraag voor een individuele patiënt kan enkel voor die bepaalde patiënt worden gebruikt.</p>
Gegevens voor de registratie van vermoedens van	<p><u>De arts dient elk ongewenst voorval te rapporteren aan:</u> de lokale Patient Safety Unit van NV AstraZeneca SA</p>



<p>onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Egide Van Ophemstraat 110,          B-1180 Brussel          België          + 32 (0) 2 370 41 22  <a href="mailto:PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com">PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com</a></p>							
	<p><u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel</u></p> <p>De veiligheidsgegevens van TAGRISSO zijn gebaseerd op blootstelling van 411 eerder behandelde NSCLC-patiënten met de T790M-mutatie die dagelijks een dosis van 80 mg TAGRISSO toegediend kregen. Vergelijkende veiligheidsgegevens uit gerandomiseerde klinische onderzoeken zijn nog niet beschikbaar. De meeste causaal gerelateerde bijwerkingen hadden een ernst van graad 1 of 2. De meest frequent gemelde bijwerkingen met een causaal verband met het geneesmiddel waren diarree (42%) en huiduitslag (24%). In beide onderzoeken kwamen bijwerkingen (ongeacht causaliteit) van graad 3 (26%) en graad 4 (1,2%) voor. Bij patiënten die werden behandeld met eenmaal daags 80 mg TAGRISSO, werd bij 2,2% van de patiënten de dosis gereduceerd als gevolg van de bijwerkingen. Bij 3,2% werd de behandeling beëindigd vanwege causaal gerelateerde bijwerkingen of afwijkende laboratoriumparameters.</p> <p><u>Tabel met causaal gerelateerde bijwerkingen</u></p> <p>Tabel 2 bevat een lijst met incidenties van causaal gerelateerde bijwerkingen die veel worden gemeld bij patiënten die TAGRISSO krijgen.</p> <p>De causaal gerelateerde bijwerkingen van het geneesmiddel worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse van MedDRA. Binnen een systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen van het geneesmiddel gerangschikt naargelang hun frequentie, waarbij de meest frequent voorkomende bijwerkingen als eerste worden vermeld. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen van het geneesmiddel weergegeven in volgorde van afnemende ernst. De bijbehorende frequentie categorie voor elke bijwerking wordt gebaseerd op de CIOMS III-conventie en wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>); vaak (<math>\geq 1/100</math> tot <math>&lt; 1/10</math>); soms (<math>\geq 1/1000</math> tot <math>&lt; 1/100</math>); zelden (<math>\geq 1/10.000</math> tot <math>&lt; 1/1000</math>); zeer zelden (<math>&lt; 1/10.000</math>) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Deze rubriek bevat uitsluitend gegevens die zijn afgeleid van voltooide onderzoeken waarbij de blootstelling van de patiënten bekend was. De gegevens in tabel 2 zijn de cumulatieve gegevens van het AURA-extensieonderzoek (fase II) en het AURA 2-onderzoek; in het overzicht zijn alleen de bijwerkingen opgenomen die voorkwamen bij patiënten die minstens één dosis TAGRISSO ontvingen.</p> <p><b>Tabel 2. Gemelde causaal gerelateerde bijwerkingen van het geneesmiddel in AURA<sup>a</sup>-onderzoeken</b></p>							
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="501 1827 805 2000">MedDRA-systeem/orgaanklasse</th> <th data-bbox="805 1827 1034 2000">MedDRA-term</th> <th data-bbox="1034 1827 1321 2000">CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden)<sup>b</sup></th> <th data-bbox="1321 1827 1493 2000">Frequentie voor CTCAE-graad 3-4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	MedDRA-systeem/orgaanklasse	MedDRA-term	CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden) <sup>b</sup>	Frequentie voor CTCAE-graad 3-4				
MedDRA-systeem/orgaanklasse	MedDRA-term	CIOMS-descriptor/algemene frequentie (alle CTCAE-graden) <sup>b</sup>	Frequentie voor CTCAE-graad 3-4					

	<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen</b>	Interstitiële longaandoening <sup>c</sup>	Vaak (2,7%) <sup>d</sup>	0,7%
	<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	Diarree	Zeer vaak (42%)	1%
		Stomatitis	Zeer vaak (12%)	0%
	<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>	Rash <sup>e</sup>	Zeer vaak (41%)	0,5%
		Droge huid <sup>f</sup>	Zeer vaak (31%)	0%
		Paronychia <sup>g</sup>	Zeer vaak (25%)	0%
		Pruritus	Zeer vaak (14%)	0%
	<b>Onderzoeken (bevindingen op basis van testresultaten weergegeven als veranderingen in CTCAE-graden)</b>	Aantal bloedplaatjes verlaagd	Zeer vaak (54%)	1,2%
		Leukocyten verlaagd <sup>h</sup>	Zeer vaak (67%)	1,2%
		Neutrofielen verlaagd <sup>h</sup>	Zeer vaak (33%)	3,4%

<sup>a</sup> De gegevens zijn de cumulatieve gegevens van het AURA-extensieonderzoek (fase II) en het AURA2-onderzoek; in het overzicht zijn alleen de bijwerkingen opgenomen die voorkwamen bij patiënten die minstens één dosis Tagrisso<sup>®</sup> ontvingen.

<sup>b</sup> National Cancer Institute Criteria for Adverse Events, versie 4.0.

<sup>c</sup> Met inbegrip van gevallen die werden gemeld binnen de algemene termen: interstitiële longaandoening en pneumonitis.

<sup>d</sup> Er werden 4 bijwerkingen van CTCAE-graad 5 (dodelijk) gemeld.

<sup>e</sup> Met inbegrip van gevallen die werden gemeld binnen de algemene termen voor bijwerkingen met rash: rash, gegeneraliseerde rash, erythemateuze rash, vlekkerige rash, maculopapuleuze rash, papuleuze rash, pustuleuze rash, erytheem, folliculitis, acne, dermatitis en acneïforme dermatitis.

<sup>f</sup> Met inbegrip van gevallen die werden gemeld binnen de algemene termen: droge huid, huidkloven, xerose, eczeem.

<sup>g</sup> Met inbegrip van gevallen die werden gemeld binnen de algemene termen: Nagelbedstoornis, nagelbedontsteking, nagelbedbroosheid, verkleuring nagel, nagelafwijking, nageldystrofie, nagelinfectie, geribbelde nagel, onychoclasia, onycholyse, onychomadesis, paronychia.

<sup>h</sup> Vertegenwoordigt de incidentie van laboratoriumbevindingen, niet van gemelde bijwerkingen.

De volledige informatie aangaande ongewenste voorvallen kan teruggevonden worden in de Samenvatting van de Productkenmerken, beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

--	--