

Summarized Information\_English

Product Name	Vorasicenib (Voratico®)
Active substance	Vorasicenib
Indication and conditions of use	<p><u>Indication submitted to health authorities:</u> Vorasicenib as monotherapy is indicated for the treatment of predominantly non-enhancing grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma with an IDH1 R132 or IDH2 R172 mutation in adult and adolescent patients aged 12 years and older and weighing &gt;40kg who only had surgical intervention and are not in immediate need of radiotherapy or chemotherapy</p> <p><u>Conditions of use</u>        Before taking Vorasicenib, patients must have confirmation of an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) R132 or isocitrate dehydrogenase-2 (IDH2) R172 mutation using an appropriate diagnostic test. The presence of an IDH1 R132 or IDH2 R172 mutation should be assessed by a CE-marked in vitro diagnostic (IVD) with the corresponding intended purpose. If the CE-marked IVD is not available, IDH1 R132 or IDH2 R172 mutation should be assessed by an alternative validated test.</p> <p><u>Posology</u>        The recommended dose of Vorasicenib in adults and adolescents 12 years of age and older is 40 mg once daily for patients weighing at least 40 kg. No dose recommendation can be made in patients weighing less than 40 kg because of the lack of clinical data in this population.</p> <p>Treatment should be continued as long as clinical benefit is observed or until treatment is no longer tolerated by the patient.</p>

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b>          In order for a patient to be considered for the Compassionate use program, the following inclusion criteria must be met:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Be at least 12 years of age</li> <li>2. Weigh at least 40 kg</li> <li>3. Diagnosed with a predominantly non-enhancing grade 2 oligodendroglioma or astrocytoma as per World Health Organization (WHO) 2021 criteria.</li> <li>4. Have an IDH1 R132 or IDH2 R172 mutation confirmed by tissue-based diagnosis.</li> <li>5. Have had one or more prior surgical intervention for glioma, including biopsy, sub-total resection, or gross total resection</li> <li>6. Have adequate bone marrow, hepatic and renal functions.</li> </ol> <p>Adequate bone marrow function as evidenced by:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absolute neutrophil count <math>\geq 1,500/\text{mm}^3</math> or <math>\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}</math></li> <li>- Hemoglobin <math>\geq 9\text{g/dL}</math></li> <li>- Platelets <math>\geq 100,000/\text{mm}^3</math> or <math>\geq 100 \times 10^9/\text{L}</math></li> </ul> <p>Adequate hepatic function as evidenced by:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum total bilirubin <math>\leq 1.5 \times</math> upper limit of normal (ULN) unless considered due to Gilbert's disease after approval by the Medical Monitor, and</li> <li>- Aspartate aminotransferase at or below ULN and alanine aminotransferase at or below ULN, and</li> <li>- Alkaline phosphatase <math>\leq 2.5 \times</math>ULN</li> </ul> <p>Adequate renal function as evidenced by:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum creatinine <math>\leq 2.0 \times</math> ULN, OR</li> <li>- Creatinine clearance <math>&gt; 40 \text{ mL/min}</math> based on the Cockcroft-Gault glomerular filtration rate estimation: <math>(140 - \text{Age}) \times (\text{Weight in kg}) \times (0.85 \text{ if female}) / 72 \times \text{Serum Creatinine (for subjects } \geq 18 \text{ years of age)}</math>. For subjects <math>&lt; 18</math> years of age, the Bedside Schwartz method is to be used: <math>0.413 \times (\text{Height in cm} / \text{Serum Creatinine in mg/dL})</math>.</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Not in immediate need of radiotherapy/chemotherapy as judged by the treating physician.</li> <li>8. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available and reimbursed alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues</li> </ol>
---------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Exclusion criteria:**

1. be eligible for a clinical trial with Vorasidenib
2. Have had any prior anticancer therapy other than surgery for treatment of glioma including systemic chemotherapy, radiotherapy, IDH inhibitors(\*), and other anticancer therapies (investigational agents)
3. Are pregnant or breastfeeding or any men or women without highly effective forms of contraception
4. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients

**Resupply criteria:**

The treating physician must ensure clinical responsibility on each resupply by confirming the following resupply eligibility criteria:

1. I confirm that the patient is deriving continued benefit from taking the Product.
2. I confirm that my patient still meets the eligibility criteria for the CUP.
3. I confirm that the patient has had liver function tests carried out as per recommendation, and that if liver transaminase elevations have been observed, appropriate dose reduction or discontinuation of vorasidenib has been made
4. I confirm that I am fully aware of my commitments regarding pharmacovigilance (i.e., all required safety information has been reported as per local laws/regulations, and to Servier)

The sponsor will provide vorasidenib to eligible patients entering the CUP. The provision of vorasidenib will remain in effect until vorasidenib is approved and reimbursed in Belgium. Patients can receive vorasidenib until the relevant reimbursement process for the patient population is complete.

Subsequently, within approximately 3 months of this reimbursement, patients will need to transition to the commercial product available through the local health care system. After this period, vorasidenib will no longer be provided for free by the sponsor.

If a negative final reimbursement recommendation for the indication of the program is received by the relevant reimbursement authority and hence the medicinal product is not commercially available in Belgium for patients already included in the program before the date of final reimbursement recommendation, the applicant shall continue to provide the medicinal product to these patients as long as the treating physician considers that the patient is benefiting from the treatment. Servier and the treating physician will assure that adequate consideration is given to the protection of the patients' interests.

**Treatment will be discontinued if:**

- the patient withdraws consent to continue treatment;
- in the clinical judgement of the treating Healthcare Professional, the patient is no longer benefiting from treatment with vorasidenib;
- the CUP and/or the vorasidenib drug development program is terminated by the Sponsor or local Health Authority (i.e., AFMPS/FAGG).

<p>Duration of the program</p>	<p>The CUP will close for new patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- upon decision of reimbursement and/or any prescription access by an alternative mechanism in Belgium;</li> <li>- and/or the CUP and/or the vorasidenib drug development program is terminated by the Sponsor or local Health Authority (i.e., AFMPS/FAGG);</li> <li>- and/or in case of a negative AFMPS/FAGG approval or reimbursement decision, as described above</li> <li>- and/or upon Sponsor decision.</li> </ul> <p>The above program closure rationales are subject to which outcome occurs first.</p> <p>Of note, the modalities of a program can be adapted upon request of the competent authorities at any time e.g. in case scientific data would necessitate such change.</p> <p>The applicant should notify the AFMPS/FAGG on any regulatory decision/outcomes with regard to the marketing authorisation status of the indication relevant to the CUP.</p>
--------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Conditions of distribution

Bionical EMAS is working on behalf of Servier to provide Vorasidenib to eligible patients via the Compassionate use program. Drug ordering of initial and subsequent supply of Vorasidenib must be completed via the Bionical Emas “Your Patient Access Portal” ([www.yourpatientaccess.com](http://www.yourpatientaccess.com)) website. Bionical will generate a unique patient identification number for each patient. Patients will be evaluated for eligibility by the responsible physician (definition below) to ensure that the inclusion and exclusion criteria have been satisfied and the patient is eligible for participation in this CUP. The decision of the responsible physician is sent to the responsible of the program (Servier) via Bionical.

A patient is included in the program on a written request of the treating physician, through the platform of Bionical, addressed to the responsible physician for the program (Servier).

The request will include:

- the initials of the patient,
- the treating physician’s declaration form stating that they are aware that they are personally responsible for the use of an unauthorised medicine or the use of an authorised medicine in an unauthorised indication
- the treating physician’s declaration to be responsible for the storage of a copy of the signed informed consent form for at least 10 years
- the treating physician’s declaration to be responsible for the storage of the full name, address of the patient linked to the Bionical unique patient identification number for at least 10 years
- Adequate motivation to enroll the patient within the program

The responsible physician:

- Is a physician understood as stipulated in the Royal Decree nr. 78. The task of the responsible physician falls within the practice of medicine (art. 2) and so art. 7 (license to practice) is applicable. This assures (because of the ethical oversight) the independency of the responsible physician with respect to the responsible of the program
- The responsible physician does not need to be an employee of the applicant company
- The responsible physician cannot act as treating physician in a program given that in this case this responsible physician would have to include his/her own patients to the program
- The responsible physician can be based outside of Belgium although he/she must have the license to practice medicine in Belgium

Duties of the responsible physician:

- Check the inclusion/exclusion criteria, both for initial approval and resupply
- Check ongoing clinical trials suitable for the patient
- Give his authorization to enroll the patient in the program to the responsible of the program
- Codify adverse events and send these data to the responsible of the program

Once the patient eligibility is confirmed, the responsible of the program will notify Bionical. They will notify the logistics partner, Marken Germany, who will deliver Vorasidenib to the treatment site of the treating physician. The status of the order will be visible to the

treating physician on the Bionical platform, tracking information will be provided to the sites via email.

During the compassionate use program, Vorasidenib will be provided in therapeutic units, containing 33 or 30 Vorasidenib tablets. After closure of the program, a switch to Irish commercial boxes can be made for patients already included in the program but for whom no reimbursement is available, and that will continue to receive treatment within the program (cfr. above). Commercial boxes contain 30 Vorasidenib tablets. Any changes regarding the boxes will be communicated to the treating physician.

Patient leaflets will be added to the packages in the three languages by the logistics partner of Bionical, Marken Germany. Examples of the patient leaflets are attached to this dossier.

Vorasidenib supplies are coordinated and arranged through Bionical. Vorasidenib will be shipped to hospital sites via increments of monthly shipments for the first two months of treatment and then quarterly shipments thereafter. Bionical Emas will manage this accordingly for each site's request

**Resupply**

Resupplies are ordered through the Bionical platform, upon submission of the resupply criteria by the treating physician. The resupply criteria are verified by the responsible physician, communicated to the responsible of the program through the Bionical platform. A resupply with Vorasidenib will be shipped by Bionical, according to the procedure described above.

Bionical will send an email reminder to the treating healthcare professional four weeks, three weeks and two weeks respectively from the previous supply delivery date to initiate a resupply to avoid treatment gaps.

If the expected date for a resupply request has passed and no order has been placed, Bionical will follow up with the site a further three times to understand the status of the patient.

Responsible of the program	Bregt Van Nieuwenhuysse, Medical Director at Servier Belux Bd International 57 – 1070 Brussels Belgium +32 2 529 43 11 <a href="mailto:bregt.vannieuwenhuysse@servier.com">bregt.vannieuwenhuysse@servier.com</a>																													
Modalities for the disposal	If the product is not used by the patient, the product can be reassigned from the patient that has not used the product to another patient belonging to the same treatment program providing that the product has been stored in line with the applicable storage conditions and has not been opened, used or removed from the hospital pharmacy. If the product cannot be reassigned, the pharmacy can destroy the investigational medicine as per the destruction site's policy and submit a Drug Destruction Form to the Bionical team.																													
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>A list of expected adverse reactions is provided below. Adverse drug reactions are grouped according to their frequencies. Frequency groups are defined by the following convention: very common (<math>\geq 1/10</math>); common (<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>); and uncommon (<math>\geq 1/1,000</math> to <math>&lt; 1/100</math>). Within each frequency group, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness Adverse drug reactions reported in clinical trials in patients treated with Vorasidenib (Study AG881-C-004) (N=167).</p> <table border="1" data-bbox="472 983 1538 1740"> <thead> <tr> <th>System organ class</th> <th>Frequency</th> <th>Adverse reactions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Blood and lymphatic system disorders</td> <td>Very common</td> <td>Platelet count decreased<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Metabolism and nutrition disorders</td> <td rowspan="3">Common</td> <td>Hyperglycaemia</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> </tr> <tr> <td>Hypophosphataemia</td> </tr> <tr> <td>Nervous system disorders</td> <td>Very common</td> <td>Dizziness</td> </tr> <tr> <td>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</td> <td>Common</td> <td>Dyspnoea</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Gastrointestinal disorders</td> <td>Very common</td> <td>Diarrhoea Abdominal pain</td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>Gastro-oesophageal reflux disease</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Hepatobiliary disorders</td> <td rowspan="3">Very common</td> <td>Alanine aminotransferase increased<sup>a</sup> Aspartate aminotransferase increased<sup>a</sup> Gamma-glutamyl transferase increased<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>Alkaline phosphatase increased<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Fatigue</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Laboratory abnormality is defined as new or worsened by at least one grade from baseline, or baseline is unknown.</p> <p>As with clinical trials, previously observed events should be relied upon rather than what might be expected from the pharmacological properties of a medicinal product. In this way it can be determined whether or not a serious adverse reactions should be classified as a suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR).</p>	System organ class	Frequency	Adverse reactions	Blood and lymphatic system disorders	Very common	Platelet count decreased <sup>a</sup>	Metabolism and nutrition disorders	Common	Hyperglycaemia	Decreased appetite	Hypophosphataemia	Nervous system disorders	Very common	Dizziness	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Dyspnoea	Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea Abdominal pain	Common	Gastro-oesophageal reflux disease	Hepatobiliary disorders	Very common	Alanine aminotransferase increased <sup>a</sup> Aspartate aminotransferase increased <sup>a</sup> Gamma-glutamyl transferase increased <sup>a</sup>	Common	Alkaline phosphatase increased <sup>a</sup>	Very common	Fatigue
System organ class	Frequency	Adverse reactions																												
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Platelet count decreased <sup>a</sup>																												
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hyperglycaemia																												
		Decreased appetite																												
		Hypophosphataemia																												
Nervous system disorders	Very common	Dizziness																												
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Dyspnoea																												
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea Abdominal pain																												
	Common	Gastro-oesophageal reflux disease																												
Hepatobiliary disorders	Very common	Alanine aminotransferase increased <sup>a</sup> Aspartate aminotransferase increased <sup>a</sup> Gamma-glutamyl transferase increased <sup>a</sup>																												
		Common	Alkaline phosphatase increased <sup>a</sup>																											
		Very common	Fatigue																											

Informations résumées\_Français

Nom du produit	Vorasicidenib (Vorango®)
Substance active	Vorasicidenib
Indication et conditions d'utilisation	<p><u>Indication soumise aux autorités de santé</u> : Vorasicidenib pour le traitement de l'astrocytome ou de l'oligodendrogliome de grade 2 (selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2021), predominantly non-enhancing, présentant une mutation R132 de l'isocitrate déshydrogénase-1 (IDH1) ou une mutation R172 de l'isocitrate déshydrogénase-2 (IDH2) chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant plus de 40kg qui ont subi uniquement une intervention chirurgicale et qui n'ont pas de besoin immédiatement de radiothérapie ou de chimiothérapie.</p> <p><u>Conditions d'utilisation</u>          Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.          Avant de prendre Vorasicidenib, les patients doivent avoir la confirmation d'une mutation R132 de l'isocitrate déshydrogénase-1 (IDH1) ou R172 de l'isocitrate déshydrogénase-2 (IDH2) à l'aide d'un test diagnostique approprié. La présence d'une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 doit être évaluée par un test diagnostique in vitro (IVD) portant le marquage CE avec l'objectif correspondant. Si le diagnostic in vitro marqué CE n'est pas disponible, la mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 doit être évaluée par un test alternatif validé.</p> <p><u>Posologie</u>          La dose recommandée de Vorasicidenib chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus est de 40 mg une fois par jour pour les patients pesant au moins 40 kg. Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les patients pesant moins de 40 kg en raison du manque de données cliniques dans cette population.</p> <p>Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré par le patient.</p>

<p>Conditions, délais et autres règles de participation des patients</p>	<p><b>Critères d'inclusion</b></p> <p>Pour qu'un patient soit pris en considération pour le programme d'usage compassionnelle, les critères d'inclusion suivants doivent être remplis:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Être âgé d'au moins 12 ans</li> <li>2. Peser au moins 40 kg</li> <li>3. Diagnostic d'un oligodendrogliome ou d'un astrocytome de grade 2 à prédominance non-enhancing selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2021.</li> <li>4. Avoir des mutations IDH1 ou IDH2 confirmées par un diagnostic tissulaire.</li> <li>5. Avoir subi une ou plusieurs interventions chirurgicales antérieures pour un gliome y compris une biopsie, une résection subtotalaire ou une résection totale grossière.</li> <li>5. Avoir une moelle osseuse et des fonctions hépatiques et rénales adéquates.</li> </ol> <p>Fonctionnement adéquat de la moelle osseuse, attesté par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre absolu de neutrophiles <math>\geq 1\ 500/\text{mm}^3</math> ou <math>\geq 1,5 \times 10^9 /\text{L}^9</math></li> <li>- Hémoglobine <math>\geq 9\text{g/dL}</math></li> <li>- Plaquettes <math>\geq 100\ 000/\text{mm}^3</math> ou <math>\geq 100 \times 10^9 /\text{L}^9</math></li> </ul> <p>Fonction hépatique adéquate attestée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilirubine totale sérique <math>\leq 1,5</math> fois la limite supérieure de la normale (LSN), sauf si elle est considérée comme due à la maladie de Gilbert après approbation du moniteur médical, et</li> <li>- Aspartate aminotransférase inférieure ou égale à la limite supérieure de la normale et alanine aminotransférase inférieure ou égale à la limite supérieure de la normale, et</li> <li>- Phosphatase alcaline <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>.</li> </ul> <p>Fonction rénale adéquate attestée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Créatinine sérique <math>\leq 2.0 \times \text{ULN}</math>, OU</li> <li>- Clairance de la créatinine <math>&gt; 40\ \text{ml/min}</math> selon l'estimation du taux de filtration glomérulaire de Cockcroft-Gault : <math>(140 - \text{âge}) \times (\text{poids en kg}) \times (0,85 \text{ si femme}) / 72 \times \text{créatinine sérique}</math> (pour les sujets <math>\geq 18</math> ans). Pour les sujets âgés de moins de 18 ans, la méthode de Schwartz doit être utilisée : <math>0,413 \times (\text{Taille en cm} / \text{Créatinine sérique en mg/dL})</math>.</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Ne pas avoir un besoin immédiatement de radiothérapie/chimiothérapie, selon l'avis du médecin traitant</li> <li>7. Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés, disponibles dans le commerce et remboursés, conformément aux lignes directrices cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité.</li> </ol>
--------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Critères d'exclusion :**

1. être éligible pour un essai clinique avec le Vorasidenib
2. Avoir reçu une thérapie anticancéreuse antérieure, autre que la chirurgie, pour le traitement du gliome, y compris la chimiothérapie systémique, la radiothérapie, les inhibiteurs de l'IDH (\*) et d'autres thérapies anticancéreuses (agents expérimentaux).
3. être enceinte ou allaiter, ou tout homme ou femme ne disposant pas de moyens de contraception hautement efficaces
4. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

**Critères de réapprovisionnement :**

Le médecin traitant doit s'assurer de la responsabilité clinique de chaque réapprovisionnement en confirmant les critères d'éligibilité de réapprovisionnement suivants :

1. Je confirme que le patient tire un bénéfice continu de la prise du produit.
2. Je confirme que mon patient répond toujours aux critères d'inclusion de la CUP.
3. Je confirme que le patient a subi des tests de la fonction hépatique conformément aux recommandations, et qu'en cas d'élévation des transaminases hépatiques, une réduction de la dose ou un arrêt du vorasidenib a été effectué de manière appropriée
4. Je confirme que je suis pleinement conscient de mes engagements en matière de pharmacovigilance (c'est-à-dire que toutes les informations de sécurité requises ont été communiquées conformément aux lois/réglementations locales et à Servier).

**Le traitement sera interrompu :**

- si le patient retire son consentement à la poursuite du traitement ;
- selon le jugement clinique du professionnel de santé traitant, le patient ne bénéficie plus du traitement par vorasidenib ;
- le CUP et/ou le programme de développement du médicament vorasidenib est interrompu par le promoteur ou l'autorité sanitaire locale (c.-à-d. AFMPS/FAGG).

<p>Durée du programme</p>	<p>Le sponsor fournira du vorasidenib aux patients éligibles entrant dans le CUP. La fourniture de vorasidenib restera en vigueur jusqu'à ce que le vorasidenib soit approuvé et remboursé en Belgique. Les patients pourront recevoir du vorasidenib jusqu'à ce que le processus de remboursement pour la population concernée soit terminé.</p> <p>Par la suite, dans un délai d'environ 3 mois après ce remboursement, les patients devront passer au produit commercial disponible via le système de santé local. Après cette période, le vorasidenib ne sera plus fourni gratuitement par le promoteur.</p> <p>Si une recommandation finale négative de remboursement pour l'indication du programme est reçue par l'autorité de remboursement compétente et que, par conséquent, le produit médicamenteux n'est pas commercialement disponible en Belgique pour les patients déjà inclus dans le programme avant la date de la recommandation finale de remboursement, le demandeur devra continuer à fournir le produit médicamenteux à ces patients tant que le médecin traitant considère que le patient bénéficie du traitement. Servier et le médecin traitant veilleront à ce qu'une attention adéquate soit accordée à la protection des intérêts des patients.</p> <p><b>Le traitement sera interrompu si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le patient retire son consentement pour continuer le traitement ;</li> <li>- de l'avis clinique du professionnel de santé traitant, le patient ne bénéficie plus du traitement par vorasidenib ;</li> <li>- le programme CUP et/ou le programme de développement du médicament vorasidenib est interrompu par le promoteur ou l'autorité sanitaire locale (c.-à-d., AFMPS/FAGG).</li> </ul> <p>Le CUP sera fermé aux nouveaux patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dès la prise d'une décision de remboursement et/ou tout autre mécanisme d'accès à la prescription en Belgique ;</li> <li>- et/ou si le CUP et/ou le programme de développement du vorasidenib est interrompu par le promoteur ou l'autorité sanitaire locale (c.-à-d., AFMPS/FAGG) ;</li> <li>- et/ou en cas de décision négative d'approbation ou de remboursement par l'AFMPS/FAGG, comme décrit ci-dessus ;</li> <li>- et/ou à la discrétion du promoteur.</li> </ul> <p>Les raisons de la clôture du programme énumérées ci-dessus dépendent de l'événement qui se produit en premier.</p> <p>Il convient de noter que les modalités du programme peuvent être adaptées à la demande des autorités compétentes à tout moment, par exemple si des données scientifiques nécessitent un tel changement.</p> <p>Le demandeur doit notifier à l'AFMPS/FAGG toute décision/résultat réglementaire concernant le statut d'autorisation de mise sur le marché de l'indication pertinente pour le CUP.</p>
---------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Conditions de distribution</p>	<p>Bionical EMAS travaille au nom de Servier pour fournir du Vorasidenib aux patients éligibles via le programme d'usage compassionnel (CUP). Les commandes initiales et ultérieures de Vorasidenib doivent être effectuées via le site web du « Your Patient Access Portal » de Bionical Emas (<a href="http://www.yourpatientaccess.com">www.yourpatientaccess.com</a>). Bionical générera un numéro d'identification unique pour chaque patient. Les patients seront évalués pour leur éligibilité par le médecin responsable (défini ci-dessous) afin de s'assurer que les critères d'inclusion et d'exclusion sont respectés et que le patient est éligible pour participer à ce CUP. La décision du médecin responsable est envoyée au responsable du programme (Servier) via Bionical.</p> <p>Un patient est inclus dans le programme sur demande écrite du médecin traitant, via la plateforme de Bionical, adressée au médecin responsable du programme (Servier).</p> <p>La demande inclura :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les initiales du patient,</li> <li>- le formulaire de déclaration du médecin traitant indiquant qu'il est conscient qu'il est personnellement responsable de l'utilisation d'un médicament non autorisé ou de l'utilisation d'un médicament autorisé dans une indication non autorisée</li> <li>- la déclaration du médecin traitant d'être responsable de la conservation d'une copie du formulaire de consentement éclairé signé pendant au moins 10 ans</li> <li>- la déclaration du médecin traitant d'être responsable de la conservation du nom complet, de l'adresse du patient lié au numéro d'identification unique du patient de Bionical pendant au moins 10 ans</li> <li>- Une justification adéquate pour l'inscription du patient dans le programme</li> </ul> <p><b>Le médecin responsable :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le terme médecin est tel que défini dans l'Arrêté Royal n° 78. La mission du médecin responsable relève de l'exercice de la médecine (art. 2), donc l'art. 7 (licence pour exercer) s'applique. Cela garantit (en raison de la supervision éthique) l'indépendance du médecin responsable vis-à-vis du responsable du programme.</li> <li>- Le médecin responsable ne doit pas nécessairement être employé de la société demanderesse.</li> <li>- Le médecin responsable ne peut pas agir en tant que médecin traitant dans un programme, car dans ce cas, ce médecin responsable devrait inclure ses propres patients dans le programme.</li> <li>- Le médecin responsable peut être basé en dehors de la Belgique, mais il doit avoir la licence pour pratiquer la médecine en Belgique.</li> </ul> <p>Obligations du médecin responsable :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vérifier les critères d'inclusion/exclusion, tant pour l'approbation initiale que pour le réapprovisionnement.</li> <li>- Vérifier les essais cliniques en cours qui pourraient convenir au patient.</li> <li>- Donner son autorisation pour inclure le patient dans le programme au responsable du programme.</li> <li>- Codifier les événements indésirables et envoyer ces données au responsable du programme.</li> </ul>
-----------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Une fois l'éligibilité du patient confirmée, le responsable du programme en informera Bionical. Ils notifieront le partenaire logistique, Marken Germany, qui livrera le Vorasidenib sur le lieu de traitement du médecin traitant. Le statut de la commande sera visible pour le médecin traitant sur la plateforme de Bionical, et les informations de suivi seront fournies aux sites par e-mail.

Pendant le programme d'usage compassionnel, le Vorasidenib sera fourni en unités thérapeutiques contenant 33 or 30 comprimés de Vorasidenib. Après la fermeture du programme, un passage aux boîtes commerciales irlandaises peut être effectué pour les patients déjà inclus dans le programme mais pour lesquels aucun remboursement n'est disponible, et qui continueront à recevoir le traitement dans le cadre du programme (voir ci-dessus). Les boîtes commerciales contiennent 30 comprimés de Vorasidenib. Toute modification concernant les boîtes sera communiquée au médecin traitant.

Des notices destinées aux patients dans les trois langues seront ajoutées aux colis par le partenaire logistique de Bionical, Marken Germany. Des exemples de ces notices sont joints à ce dossier.

Les approvisionnements en Vorasidenib sont coordonnés et organisés par Bionical. Le Vorasidenib sera expédié vers les hôpitaux par tranches de livraisons mensuelles pour les deux premiers mois de traitement, puis par livraisons trimestrielles par la suite. Bionical Emas gèrera cela en fonction de la demande de chaque site.

#### **Réapprovisionnement**

Les réapprovisionnements sont commandés via la plateforme Bionical, après soumission des critères de réapprovisionnement par le médecin traitant. Les critères de réapprovisionnement sont vérifiés par le médecin responsable, puis communiqués au responsable du programme via la plateforme Bionical. Un réapprovisionnement en Vorasidenib sera expédié par Bionical, selon la procédure décrite ci-dessus.

Bionical enverra un rappel par e-mail au professionnel de santé traitant quatre semaines, trois semaines et deux semaines respectivement à partir de la date de livraison précédente afin de lancer une nouvelle commande de réapprovisionnement et éviter les interruptions de traitement.

Si la date prévue pour une demande de réapprovisionnement est passée et qu'aucune commande n'a été effectuée, Bionical prendra contact avec le site à trois reprises pour comprendre l'état du patient.

<p>Responsable du programme</p>	<p>Bregt Van Nieuwenhuysse, Directeur Médical chez Servier Benelux          Bd International 57 – 1070 Bruxelles          Belgique          +32 2 529 43 11  <a href="mailto:bregt.vannieuwenhuysse@servier.com">bregt.vannieuwenhuysse@servier.com</a></p>
<p>Modalités d'élimination</p>	<p>Si le produit n'est pas utilisé par le patient, il peut être réaffecté du patient qui ne l'a pas utilisé à un autre patient appartenant au même programme de traitement et au même établissement, à condition que le produit ait été stocké conformément aux conditions de stockage applicables et qu'il n'ait pas été ouvert, utilisé ou retiré de la pharmacie de l'hôpital. Si le produit ne peut pas être réaffecté, la pharmacie peut détruire le médicament expérimental conformément à la politique du site de destruction et soumettre un formulaire de destruction de médicaments à l'équipe Bionical</p>

Les informations relatives à l'enregistrement des effets indésirables graves inattendus suspectés	<p>Une liste des effets indésirables attendus est fournie ci-dessous.          Les effets indésirables des médicaments sont regroupés en fonction de leur fréquence. Les groupes de fréquence sont définis par la convention suivante : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>) ; fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>) ; et peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>).          Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables des médicaments sont présentés par ordre de gravité décroissante          Effets indésirables rapportés lors d'essais cliniques chez des patients traités par Vorasidenib. (étude AG881-C-004) (N=167).</p>		
	<b>System organ class</b>	<b>Frequency</b>	<b>Adverse reactions</b>
	Troubles du système sanguin et lymphatique	Très fréquent	Diminution de la numération plaquettaire <sup>a</sup>
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperglycémie
			Diminution de l'appétit
			Hypophosphatémie
	Affections du système nerveux	Très fréquent	Étourdissements
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
	Troubles gastro-intestinaux	Très fréquent	Diarrhée
		Fréquent	Douleurs abdominales
Troubles hépatobiliaires	Très fréquent	Reflux gastro-œsophagien	
		Augmentation de l'alanine aminotransférase <sup>a</sup>	
		Augmentation de l'aspartate aminotransférase <sup>a</sup>	
	Fréquent	Augmentation de la gamma-glutamyl transférase <sup>a</sup>	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Augmentation de la phosphatase alcalinea <sup>a</sup>	
<p><sup>a</sup> Une anomalie de laboratoire est définie comme nouvelle ou aggravée d'au moins un degré par rapport à la ligne de base, ou la ligne de base est inconnue.</p> <p>Comme pour les essais cliniques, il convient de se fonder sur les événements précédemment observés plutôt que sur ce que l'on pourrait attendre des propriétés pharmacologiques d'un médicament. Il est ainsi possible de déterminer si un effet indésirable grave doit ou non être classé comme une suspicion d'effet indésirable grave inattendu (SUSAR).</p>			



Productnaam	Vorasicidenib (Vorango®)
Werkzame stof	Vorasicidenib
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p><u>Indicatie ingediend bij gezondheidsautoriteiten:</u> Vorasicidenib als monotherapie voor de behandeling van predominantly non-enhancing graad 2 astrocytoom of oligodendroglioom met een isocitraatdehydrogenase-1 (IDH1) R132-mutatie of isocitraatdehydrogenase-2 (IDH2) R172-mutatie bij volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder met een gewicht &gt; 40 kg die alleen een chirurgische ingreep hebben ondergaan, en geen onmiddellijke nood hebben aan radiotherapie of chemotherapie</p> <p><u>Gebruiksvoorwaarden</u>  De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.  Voordat patiënten Vorasicidenib gebruiken, moet de aanwezigheid van een isocitraat dehydrogenase-1 (IDH1) R132 of isocitraat dehydrogenase-2 (IDH2) R172 mutatie worden bevestigd met een geschikte diagnostische test. De aanwezigheid van een IDH1 R132 of IDH2 R172 mutatie moet worden beoordeeld met een CE-gemarkeerde in vitro diagnostische (IVD) test met het bijbehorende beoogde doel. Als de CE-gemarkeerde IVD niet beschikbaar is, moet de IDH1 R132 of IDH2 R172 mutatie worden beoordeeld met een alternatief gevalideerde test.</p> <p><u>Posologie</u>  De aanbevolen dosis van Vorasicidenib bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder is 40 mg eenmaal per dag voor patiënten die ten minste 40 kg wegen. Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan voor patiënten die minder dan 40 kg wegen vanwege het ontbreken van klinische gegevens in deze populatie.</p> <p>De behandeling moet worden voortgezet zolang er klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat de patiënt de behandeling niet langer verdraagt.</p>

<p>Voorwaarden, vertragingen en verdere regels voor deelname van patiënten</p>	<p><b>Inclusiecriteria</b></p> <p>Om in aanmerking te komen voor het Compassionate use programma moet een patiënt voldoen aan de volgende inclusiecriteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ten minste 12 jaar oud zijn</li> <li>2. Ten minste 40 kg wegen</li> <li>3. Gediagnosticeerd zijn met een graad 2 oligodendroglioom of astrocytoom volgens de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) 2021</li> <li>4. Een IDH1- R132 of IDH2- R172 mutatie hebben die door weefseldiagnostiek is bevestigd</li> <li>5. Eén of meer eerdere chirurgische ingrepen voor glioom hebben ondergaan waaronder een biopsie, een subtotale resectie of een totale resectie</li> <li>6. Adequate beenmerg-, lever- en nierfuncties hebben       <p>Adequate beenmergfunctie zoals aangetoond door:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absoluut aantal neutrofielen <math>\geq 1.500/\text{mm}^3</math> of <math>\geq 1,5 \times 10^9 /\text{L}^9</math></li> <li>- Hemoglobine <math>\geq 9\text{g/dL}</math></li> <li>- Bloedplaatjes <math>\geq 100.000/\text{mm}^3</math> of <math>\geq 100 \times 10^9 /\text{L}</math>.</li> </ul> <p>Adequate leverfunctie zoals aangetoond door:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum totaal bilirubine <math>\leq 1,5 \times</math> de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) tenzij dit wordt beschouwd als een gevolg van de ziekte van Gilbert na goedkeuring door de medisch toezichthouder, en</li> <li>- Aspartaataminotransferase op of onder ULN en alanineaminotransferase op of onder ULN, en</li> <li>- Alkalische fosfatase <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math></li> </ul> <p>Adequate nierfunctie zoals aangetoond door:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serumcreatinine <math>\leq 2,0 \times \text{ULN}</math>, OF</li> <li>- Creatinineklaring <math>&gt; 40 \text{ ml/min}</math> gebaseerd op de Cockcroft-Gault glomerulaire filtratieschatting: <math>(140 - \text{leeftijd}) \times (\text{gewicht in kg}) \times (0,85 \text{ indien vrouwelijk}) / 72 \times \text{serumcreatinine}</math> (voor personen <math>\geq 18</math> jaar). Voor personen <math>&lt; 18</math> jaar moet de Bedside Schwartz-methode worden gebruikt: <math>0,413 \times (\text{Lengte in cm} / \text{Serumcreatinine in mg/dL})</math></li> </ul> </li> <li>7. Geen onmiddellijke nood aan radiotherapie/chemotherapie volgens oordeel van de behandelende arts</li> <li>8. De patiënt kan niet afdoende worden behandeld met de goedgekeurde en commercieel beschikbare en vergoede alternatieve behandelingen, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid</li> </ol>
--------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Exclusiecriteria:**

1. In aanmerking komen voor een klinische studie met Vorasidenib
2. Voorafgaande antikankertherapie hebben ondergaan, anders dan chirurgie, voor de behandeling van glioom, inclusief systemische chemotherapie, radiotherapie, IDH-remmers(\*) en andere antikankertherapieën (experimentele therapieën)
3. Zwanger zijn of borstvoeding geven of mannen of vrouwen zonder zeer effectieve vormen van anticonceptie
4. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen

**Criteria voor herbevoorrading:**

De behandelend arts moet klinische verantwoordelijkheid garanderen bij elke herbevoorrading door de volgende geschiktheidscriteria voor herbevoorrading te bevestigen:

1. Ik bevestig dat de patiënt blijvend baat heeft bij het gebruik van het product
2. Ik bevestig dat mijn patiënt nog steeds voldoet aan de inclusiecriteria voor de CUP
3. Ik bevestig dat bij de patiënt leverfunctietests zijn uitgevoerd zoals aanbevolen, en dat als er levertransaminasestijgingen zijn waargenomen, de dosis op gepaste wijze is verlaagd of vorasidenib behandeling is gestaakt
4. Ik bevestig dat ik volledig op de hoogte ben van mijn verplichtingen met betrekking tot geneesmiddelenbewaking (d.w.z. dat alle vereiste veiligheidsinformatie is gerapporteerd volgens de lokale wet- en regelgeving en aan Servier)

De sponsor zal vorasidenib verstrekken aan in aanmerking komende patiënten die deelnemen aan het CUP. De verstrekking van vorasidenib blijft van kracht totdat vorasidenib is goedgekeurd en vergoed in België. Patiënten kunnen vorasidenib ontvangen totdat het relevante vergoedingsproces voor de patiëntengroep is afgerond.

Daarna, binnen ongeveer 3 maanden na deze vergoeding, moeten patiënten overschakelen naar het commerciële product dat beschikbaar is via het lokale zorgsysteem. Na deze periode zal vorasidenib niet langer gratis worden verstrekt door de sponsor.

Indien een negatief definitief terugbetalingsadvies voor de indicatie van het programma wordt ontvangen van de relevante terugbetalingsautoriteit en het geneesmiddel daardoor niet commercieel beschikbaar is in België voor patiënten die al in het programma zijn opgenomen vóór de datum van het definitieve terugbetalingsadvies, zal de aanvrager het geneesmiddel blijven verstrekken aan deze patiënten zolang de behandelende arts van mening is dat de patiënt baat heeft bij de behandeling. Servier en de behandelend arts zullen ervoor zorgen dat er voldoende aandacht wordt besteed aan de bescherming van de belangen van de patiënten.

<p>Duur van het programma</p>	<p>De behandeling wordt stopgezet als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de patiënt zijn toestemming intrekt om de behandeling voort te zetten;</li> <li>- naar de klinische beoordeling van de behandelende zorgverlener de patiënt niet langer baat heeft bij de behandeling met vorasidenib;</li> <li>- het CUP-programma en/of het vorasidenib-ontwikkelingsprogramma wordt stopgezet door de sponsor of de lokale gezondheidsautoriteit (bijv. AFMPS/FAGG)</li> </ul> <p>Het CUP zal sluiten voor nieuwe patiënten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bij een beslissing over vergoeding en/of toegang tot een voorschrift via een alternatief mechanisme in België;</li> <li>- en/of als het CUP en/of het ontwikkelingsprogramma van vorasidenib wordt stopgezet door de sponsor of de lokale gezondheidsautoriteit (bijv. AFMPS/FAGG);</li> <li>- en/of in het geval van een negatief besluit over goedkeuring of vergoeding door de AFMPS/FAGG, zoals hierboven beschreven;</li> <li>- en/of bij beslissing van de sponsor.</li> </ul> <p>De hierboven genoemde redenen voor sluiting van het programma zijn afhankelijk van welke uitkomst zich als eerste voordoet.</p> <p>Opmerking: de modaliteiten van een programma kunnen op elk moment worden aangepast op verzoek van de bevoegde autoriteiten, bijvoorbeeld als wetenschappelijke gegevens een dergelijke wijziging noodzakelijk maken.</p> <p>De aanvrager moet de AFMPS/FAGG op de hoogte brengen van elke regelgevende beslissing/uitkomst met betrekking tot de status van de handelsvergunning voor de indicatie die relevant is voor het CUP.</p>
-------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Voorwaarden voor distributie</p>	<p>Bionical EMAS werkt namens Servier om Vorasidenib te verstrekken aan in aanmerking komende patiënten via het compassionate use programma (CUP). De bestelling van de eerste en volgende leveringen van Vorasidenib moet worden voltooid via de website van het Bionical Emas “Your Patient Access Portal” (<a href="http://www.yourpatientaccess.com">www.yourpatientaccess.com</a>). Bionical genereert een uniek patiëntidentificatienummer voor elke patiënt. Patiënten worden door de verantwoordelijke arts (hieronder gedefinieerd) geëvalueerd op hun geschiktheid om te verzekeren dat aan de in- en exclusiecriteria is voldaan en de patiënt in aanmerking komt voor deelname aan dit CUP. De beslissing van de verantwoordelijke arts wordt via Bionical naar de verantwoordelijke voor het programma (Servier) gestuurd.</p> <p>Een patiënt wordt in het programma opgenomen op schriftelijk verzoek van de behandelend arts, via het platform van Bionical, gericht aan de verantwoordelijke arts voor het programma (Servier).</p> <p>Het verzoek zal volgende informatie bevatten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de initialen van de patiënt,</li> <li>- de verklaring van de behandelend arts waarin staat dat zij zich ervan bewust zijn dat zij persoonlijk verantwoordelijk zijn voor het gebruik van een niet-geregistreerd geneesmiddel of het gebruik van een geregistreerd geneesmiddel in een niet-geregistreerde indicatie</li> <li>- de verklaring van de behandelend arts om verantwoordelijk te zijn voor de opslag van een kopie van het ondertekende toestemmingsformulier gedurende ten minste 10 jaar</li> <li>- de verklaring van de behandelend arts om verantwoordelijk te zijn voor de opslag van de volledige naam en het adres van de patiënt gekoppeld aan het unieke patiëntidentificatienummer van Bionical gedurende ten minste 10 jaar</li> <li>- een adequate motivatie om de patiënt in het programma te includeren</li> </ul> <p><b>De verantwoordelijke arts:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Is een arts zoals bedoeld in het Koninklijk Besluit nr. 78. De taak van de verantwoordelijke arts valt binnen de uitoefening van de geneeskunde (art. 2), waardoor art. 7 (vergunning om te praktiseren) van toepassing is. Dit waarborgt (door de ethische controle) de onafhankelijkheid van de verantwoordelijke arts ten opzichte van de verantwoordelijke voor het programma.</li> <li>- De verantwoordelijke arts hoeft geen werknemer te zijn van het aanvragende bedrijf.</li> <li>- De verantwoordelijke arts kan niet optreden als behandelend arts binnen een programma, aangezien de verantwoordelijke arts in dat geval zijn/haar eigen patiënten in het programma zou moeten opnemen.</li> <li>- De verantwoordelijke arts kan buiten België gevestigd zijn, hoewel hij/zij een vergunning moet hebben om geneeskunde te praktiseren in België.</li> </ul> <p>Taken van de verantwoordelijke arts:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Controleren van de in- en exclusiecriteria, zowel voor de eerste goedkeuring als voor herbevoorrading.</li> <li>- Controleren van lopende klinische studies waarvoor de patiënt mogelijks geschikt is.</li> </ul>
-------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- Verlenen van zijn toestemming om de patiënt in het programma op te nemen aan de verantwoordelijke voor het programma.
- Coderen van bijwerkingen en deze gegevens doorsturen naar de verantwoordelijke voor het programma.

Zodra de geschiktheid van de patiënt is bevestigd, zal de verantwoordelijke voor het programma Bionical hiervan op de hoogte stellen. Zij zullen de logistieke partner, Marken Germany, op de hoogte brengen, die Vorasidenib zal leveren aan de behandellocatie van de behandelend arts. De status van de bestelling zal zichtbaar zijn voor de behandelend arts op het Bionical-platform, en de trackinginformatie zal via e-mail aan de locaties worden verstrekt.

Tijdens het compassionate use programma wordt Vorasidenib verstrekt in therapeutische eenheden, bestaande uit 33 of 30 tabletten Vorasidenib. Na sluiting van het programma kan een overstap naar Ierse commerciële dozen worden gemaakt voor patiënten die al in het programma zijn opgenomen, maar voor wie geen terugbetaling beschikbaar is, en die de behandeling binnen het programma blijven ontvangen (zie hierboven). Commerciële dozen bevatten 30 Vorasidenib-tabletten. Elke aanpassing van doos tijdens het compassionate use programma zal aan de behandelende artsen worden gecommuniceerd.

Bijsluiters voor patiënten worden door de logistieke partner van Bionical, Marken Germany, in de drie talen aan de pakketten toegevoegd. Voorbeelden van de bijsluiters zijn bij dit dossier gevoegd.

De bevoorrading van Vorasidenib wordt gecoördineerd en georganiseerd door Bionical. Vorasidenib wordt naar ziekenhuislocaties verzonden in maandelijkse leveringen voor de eerste twee maanden van de behandeling en daarna in driemaandelijke leveringen. Bionical Emas zal dit naar behoren beheren voor elk verzoek van de locatie.

#### **Herbevoorrading**

Herbevoorradingen worden besteld via het Bionical-platform, na indiening van de herbevoorradingscriteria door de behandelend arts. De herbevoorradingscriteria worden gecontroleerd door de verantwoordelijke arts en via het Bionical-platform gecommuniceerd aan de verantwoordelijke voor het programma. Een herbevoorrading van Vorasidenib zal worden verzonden door Bionical, volgens de hierboven beschreven procedure.

Bionical zal vier weken, drie weken en twee weken respectievelijk voor de leveringsdatum van de vorige levering een herinneringsmail sturen naar de behandelende zorgverlener om een herbevoorrading te starten en behandelingsonderbrekingen te voorkomen.

Als de verwachte datum voor een herbevoorradingsverzoek is verstrekt en er geen bestelling is geplaatst, zal Bionical nog drie keer contact opnemen met de locatie om de status van de patiënt te begrijpen.

Verantwoordelijk voor het programma	Bregt Van Nieuwenhuysse, Medical Director bij Servier Belux Bd International 57 – 1070 Brussels Belgium +32 2 529 43 11 <a href="mailto:bregt.vannieuwenhuysse@servier.com">bregt.vannieuwenhuysse@servier.com</a>
Modaliteiten voor de verwijdering	Als het product niet wordt gebruikt door de patiënt, kan het product worden overgedragen van de patiënt die het product niet heeft gebruikt aan een andere patiënt die deel uitmaakt van hetzelfde compassionate use programma, op voorwaarde dat het product is bewaard in overeenstemming met de geldende opslagcondities en niet is geopend, gebruikt of verwijderd uit de ziekenhuisapotheek. Als het product niet opnieuw kan worden toegewezen, kan de apotheek het onderzoeksgeneesmiddel vernietigen volgens het beleid van de vernietigingslocatie en een Drugvernietigingsformulier indienen bij het Bionical-team.

De informatie voor registratie van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen

Hieronder vindt u een lijst met verwachte bijwerkingen. Bijwerkingen worden gegroepeerd volgens hun frequentie. Frequentiegroepen worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); en zelden ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst. Bijwerkingen van geneesmiddelen gerapporteerd in klinische studies bij patiënten behandeld met Vorasidenib. (Studie AG881-C-004) (N=167).

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Aantal bloedplaatjes gedaald <sup>a</sup>
Stofwisseling en voedingsstoornissen	Vaak	Hyperglykemie
		Verminderde eetlust
		Hypofosfatemie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid
Ademhalings-, thoracale en mediastinale aandoeningen	Vaak	Dyspnoe
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
		Buikpijn
Hepatobiliaire aandoeningen	Zeer vaak	Alanine aminotransferase verhoogd <sup>a</sup>
		Aspartaat aminotransferase verhoogd <sup>a</sup>
		Gamma-glutamyl transferase verhoogd <sup>a</sup>
	Vaak	Alkaline fosfaat verhoogd <sup>a</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsomstandigheden	Zeer vaak	Vermoeidheid

<sup>a</sup> Een laboratoriumafwijking wordt gedefinieerd als nieuw of verergerd met ten minste één graad ten opzichte van de uitgangswaarde, of de uitgangswaarde is onbekend.

Net als bij klinische proeven moet worden uitgegaan van eerder waargenomen voorvallen in plaats van wat kan worden verwacht op basis van de farmacologische eigenschappen van een geneesmiddel. Op deze manier kan worden bepaald of een ernstige bijwerking al dan niet moet worden geclassificeerd als een vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerking (suspected unexpected serious adverse reaction - SUSAR).