

Compassionate use programma (CUP) met larotrectinib

I. INFORMATIE VOOR DE PATIËNT

Titel: Een compassionate use programma (CUP) met larotrectinib voor de behandeling van volwassenen en kinderen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren met een *NTRK*-genfusie (*NTRK* = Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) die niet afdoende behandeld kunnen worden met de beschikbare behandelingen

Behandelende arts:

- Naam:
- Titel:
- Ziekenhuis:
- Adres:
- Telefoonnummer:

Sponsor:

Dit programma wordt gefinancierd door de sponsor Bayer SA-NV, J.E. Mommaertslaan 14, 1831 Diegem

Inleiding

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een compassionate use programma (CUP), waardoor u toegang krijgt tot een experimenteel geneesmiddel dat nog niet door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) is goedgekeurd.

Gelieve de tijd te nemen om de volgende informatie te lezen. Dit document legt het doel van het CUP uit en wat er zal gebeuren als u deelneemt. Het document bestaat uit twee delen: informatie over het programma en een toestemmingsformulier.

U beslist zelf of u al dan niet aan het CUP wil deelnemen. Als u beslist om niet deel te nemen, zal dat geen invloed hebben op uw standaard medische behandeling. U kunt bovendien tijdens het programma altijd van gedachte veranderen zonder dat u daar een reden voor hoeft op te geven. Uw behandelende arts zal ook andere therapeutische opties en de risico's en voordelen meer in detail met u bespreken.

Als u wenst deel te nemen, krijgt u dit informatieblad en zullen we u vragen om het toestemmingsformulier achteraan in het document te tekenen (u krijgt een kopie van het ondertekende toestemmingsformulier; het origineel zal in het ziekenhuis worden bewaard).

Behandeling in het CUP

U krijgt de mogelijkheid om deel te nemen aan dit CUP met larotrectinib omdat klinische studies hebben aangetoond dat uw type kanker, die een verandering vertoont van een bepaalde genfusie, *NTRK1*, *NTRK2* of *NTRK3* genoemd, reageert op behandeling met larotrectinib. Larotrectinib is een experimenteel geneesmiddel dat oraal wordt ingenomen en dat, door veranderingen in de *NTRK*-genen, de werking van de TRK-proteïnen in kankercellen blokkeert. De Amerikaanse FDA (U.S. Food and Drug Administration) heeft het gebruik van larotrectinib goedgekeurd bij patiënten met een *NTRK*-genfusie bij wie de kanker al dan niet naar andere delen van het lichaam is uitgezaaid. Het doel van dit CUP is om patiënten ethisch toegang tot larotrectinib te geven in delen van de wereld waar het geneesmiddel niet is goedgekeurd.

In dit CUP zal larotrectinib ter beschikking worden gesteld aan patiënten met verschillende types kanker, maar allemaal met de *NTRK*-genfusie. Wereldwijd zullen ongeveer 300 patiënten in dit programma worden opgenomen. Alle patiënten die aan het programma deelnemen, zullen larotrectinib krijgen.

Algemene informatie over wat er tijdens het programma gebeurt

Screening (vóór de eerste dosis van larotrectinib)

Als u beslist om aan het CUP deel te nemen, zullen we eerst screeningtests en -procedures uitvoeren om na te gaan of het voor u veilig is om aan het programma deel te nemen. Bij de screeningtests en -procedures verzamelen we informatie over uw medische en heelkundige voorgeschiedenis, de geneesmiddelen die u in het verleden hebt ingenomen en de geneesmiddelen die u nu inneemt, en doen we een volledig klinisch onderzoek en de gebruikelijke laboratoriumonderzoeken. U moet aan bepaalde voorwaarden voldoen om aan het CUP te kunnen deelnemen. Als uit de screeningtests blijkt dat u in aanmerking komt, kan u deelnemen aan het CUP. Niet iedereen die de tests laat uitvoeren, zal aan het programma kunnen deelnemen. Als de tests uitwijzen dat u niet in aanmerking komt voor het programma, zult u niet mogen deelnemen en zal uw behandelende arts andere therapeutische opties met u bespreken.

Tijdens het programma

Larotrectinib is een gelatincapsule van 25 mg of 100 mg die via de mond wordt ingenomen, of een drank met een concentratie van 20 mg/ml (ongeveer 100 mg per koffielepel). Als u geen capsules kunt inslikken, zult u de drank krijgen. Als u de drank krijgt, moet u de juiste dosis afmeten met de meegeleverde spuit. Uw behandelende arts of verpleegkundige zal u meer instructies geven over het gebruik van de drank thuis met een spuit.

Larotrectinib capsules zijn opaak wit en moeten in hun geheel worden ingeslikt (u mag ze niet openbreken of erop kauwen). Larotrectinib als drank is een heldere, geel-rood gekleurde oplossing. Larotrectinib capsules moeten bij kamertemperatuur worden bewaard. Larotrectinib vloeibaar (drank) moet in de koelkast worden bewaard.

De startdosering van larotrectinib in capsulevorm is een capsule van 100 mg tweemaal per dag. Tijdens het programma kan die dosering worden aangepast afhankelijk van hoe u het geneesmiddel verdraagt. Larotrectinib moet worden ingenomen met een vol (+/-25 cl) glas water. Larotrectinib kan met of zonder voedsel worden ingenomen, maar mag niet worden ingenomen met grapefruit of grapefruitsap. Als u vergeet de voorziene dosis in te nemen en als dat al meer dan 8 uur geleden is, wordt die dosis beschouwd als een “gemiste” dosis. U moet dan die dosis overslaan en de volgende dosis op het voorziene tijdstip innemen. U mag geen extra dosis innemen om de gemiste dosis in te halen.

U neemt larotrectinib elke dag in, in perioden van 28 dagen, cycli genoemd, zolang de behandeling gunstig is. Als u een bijwerking ondervindt die te toxisch is, kan uw behandelende arts de behandeling tijdelijk stopzetten of de dosering verlagen door het aantal of de sterkte van de capsules (of de hoeveelheid drank) te verlagen, zodat u verder aan het programma kunt deelnemen. Als de bijwerking verdwijnt en als de behandelende arts dat wenselijk acht, kan hij of zij beslissen om u weer de hogere dosering te geven.

Tijdens het programma kan u gevraagd worden om naar het ziekenhuis te komen voor routineonderzoeken en laboratoriumtests en om larotrectinib op te halen. Tijdens de consultatie zal de behandelende arts ook nagaan of u bijwerkingen hebt ondervonden en hoe goed u op de behandeling met larotrectinib reageert. De behandelende arts kan u ook vragen of u nog andere geneesmiddelen inneemt. De frequentie van consultaties in het ziekenhuis wordt bepaald door uw behandelende arts gebaseerd op de standaardpraktijk voor uw type kanker. We raden u aan om een lijst bij te houden van de geneesmiddelen die u inneemt, en om die bij elke consultatie mee te brengen.

Tijdens het programma mag u niet meedoen aan een ander programma dat een of meer geneesmiddelen uittest. Als u dat van plan bent, moet u onmiddellijk uw behandelende arts inlichten.

Bij elke consultatie, en/of tussen de consultaties in, moet u uw behandelende arts ook op de hoogte brengen als uw gezondheid/conditie verandert. Licht uw behandelende arts onmiddellijk in als u zich zorgen maakt over het programma. Als u naar een andere arts gaat, moet u hem zeggen dat u aan dit programma deelneemt. Als u tussen de consultaties in in een ziekenhuis wordt opgenomen, moet u dat zo snel mogelijk laten weten aan uw behandelende arts.

Als u uw deelname beëindigt, moet u alle larotrectinib die u hebt gekregen (dus zowel de gebruikte als de niet-gebruikte flacons) terugbrengen. U mag ongebruikte larotrectinib nooit doorgeven aan iemand anders.

Wanneer eindigt mijn deelname aan het programma?

U zult larotrectinib krijgen zolang de behandeling gunstig is. Uw behandelende arts kan u uit het programma verwijderen

1. als u niet langer reageert op larotrectinib,
2. als larotrectinib te toxisch wordt, waardoor u het geneesmiddel niet meer kunt verdragen,
3. als larotrectinib in België wordt terugbetaald en de behandeling kan worden voortgezet met in de handel te verkrijgen product.

Informatie over de risico's

Gebaseerd op de resultaten van klinische studies uitgevoerd bij patiënten met gevorderde vaste tumoren die werden behandeld met larotrectinib in verschillende doseringen, zouden de onderstaande bijwerkingen te wijten kunnen zijn aan larotrectinib, de kanker of een andere ziekte van de patiënt of andere geneesmiddelen die de patiënt heeft ingenomen:

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij > 10% van de patiënten die larotrectinib kregen:

- zich moe voelen (vermoeidheid)
- zich duizelig voelen
- maaglast, ziek zijn of voelen (misselijkheid of braken) of constipatie
- gewrichts- of spierpijn (myalgie)
- spierzwakte

- lager aantal rode bloedcellen (anemie) - u kunt er bleek uitzien en uw hart voelen bonzen
- gewichtstoename
- stijging van de leverenzymen (dat kan wijzen op een ontsteking of beschadiging van de levercellen. Een stijging van de leverenzymen wijst echter meestal niet op een chronisch of ernstig leverprobleem)

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij 1% tot 10% van de patiënten die larotrectinib kregen:

- moeilijk normaal kunnen stappen (gangstoornis)
- abnormale tastzin (paresthesie)
- verandering van smaak van dingen (dysgeusie)

Risico's voor de voortplanting

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van larotrectinib op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen. Larotrectinib zou onvoorziene risico's kunnen inhouden voor de zwangere vrouw of de foetus. Vanwege de onbekende bijwerkingen van larotrectinib bij zwangere vrouwen, foetussen en pasgeboren kinderen, mogen zwangere vrouwen, vrouwen die zwanger worden en vrouwen die borstvoeding geven niet aan het programma deelnemen.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten:

- eerst een negatieve zwangerschapstest tonen voor de behandeling met larotrectinib wordt gestart.
- een doeltreffend voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens de behandeling met larotrectinib.

Aangezien larotrectinib nog in ontwikkeling is, zouden er bijwerkingen kunnen optreden die we nog niet kennen, waaronder allergieën. Daarom moet u eventuele nieuwe symptomen altijd melden aan de behandelende arts, ongeacht of u al dan niet denkt dat ze veroorzaakt worden door larotrectinib.

Informatie over de gunstige effecten

Larotrectinib is een geneesmiddel dat is ontwikkeld om kanker te behandelen. Het blokkeert een bepaalde genetische verandering die de kanker heeft ontwikkeld en waardoor de kanker sneller groeit. Het is echter mogelijk dat u geen direct medisch voordeel ondervindt bij deelname aan het programma.

Informatie over de verzekering

Als u een vergoeding voor schade aan uw gezondheid wilt ontvangen als rechtstreeks gevolg van deelname aan dit CUP, moet u uw behandelende arts of zijn / haar collega's of Bayer SA-NV op de hoogte stellen zonder onnodige vertraging (cfr. Art. 29 van Experimentenwet (7 mei 2004)).

Andere belangrijke informatie

Larotrectinib zal gratis ter beschikking worden gesteld. Alle tests, procedures en onderzoeken die tijdens uw deelname worden uitgevoerd, zullen worden uitgevoerd in het kader van de standaard medische zorg. We zullen geen tests of procedures aanvragen die buiten de gebruikelijke medische zorg vallen.

U neemt op vrijwillige basis deel aan dit programma. In plaats van aan dit programma deel te nemen, kunt u nog een andere keuze maken:

- een behandeling zonder deel te nemen aan het CUP;
- deelnemen aan een klinische studie;
- comfortzorg, ook palliatieve zorg genoemd om pijn, vermoeidheid, verminderde eetlust en andere problemen die door de kanker worden veroorzaakt, te verhelpen;
- geen behandeling.

Bespreek de mogelijke keuzes met uw behandelende arts alvorens u beslist of u aan het programma wilt deelnemen.

Wat gebeurt er met uw persoonlijke gegevens en biologische stalen als u meedoet aan het CUP met larotrectinib?

Persoonlijke gegevens

Als u deelneemt aan het programma, zullen we persoonlijke gegevens over u verwerken, d.w.z. verzamelen, bewaren, structureren, doorsturen of anders gebruiken of ter beschikking stellen. Persoonlijke gegevens omvatten o.a.:

- informatie op basis waarvan uw identiteit kan worden achterhaald (zoals uw naam, adres, telefoonnummer, nationaal registratienummer)
- uw leeftijd, geslacht, etnische en raciale herkomst
- informatie over uw gezondheid en medische toestand, inclusief uw medische voorgeschiedenis
- uw behandelingen en de respons erop
- bij vrouwen die tijdens het programma zwanger worden: gegevens over uw zwangerschap en de geboorte
- informatie over uw biologische stalen en de resultaten van de analyse van die stalen.

In dit document bedoelen we persoonlijke gegevens als we het hebben over “uw gegevens” of “gegevens over u”.

Er zijn verschillende groepen van persoonlijke gegevens:

- **“Niet-gecodeerde gegevens”**: alle gegevens die over u in het ziekenhuis worden verzameld, waaronder informatie waarmee uw identiteit kan worden achterhaald. Die gegevens worden enkel bewaard in de medische dossiers in het ziekenhuis.
- **“Gecodeerde gegevens”**: de informatie waarmee uw identiteit kan worden achterhaald, wordt verwijderd en vervangen door een code (bijv. een nummer). De lijst die de link bevat tussen die code en de informatie waarmee uw identiteit zou kunnen worden achterhaald, wordt apart van de gecodeerde gegevens bewaard en wordt enkel opgeslagen in uw ziekenhuis. De data worden gecodeerd om uw identiteit vertrouwelijk te houden.

Toegang tot en gebruik van niet-gecodeerde gegevens

Uw behandelende arts en andere mensen in het ziekenhuis die betrokken zijn bij het CUP of uw behandeling krijgen toegang tot de niet-gecodeerde gegevens. Daarnaast kunnen een beperkte groep mensen van de sponsor, de bedrijven van de groep of contractuele partners, ethische commissies en regelgevende overheden toegang krijgen tot uw niet-gecodeerde gegevens, maar enkel om te controleren of het programma goed wordt uitgevoerd. Al die mensen zijn gebonden aan vertrouwelijkheid.

Toegang tot en gebruik van gecodeerde gegevens

Uw gecodeerde gegevens worden bezorgd aan de sponsor en bedrijven van de groep die betrokken zijn bij het onderzoek, de ontwikkeling en de commercialisering van geneesmiddelen en daarmee samenhangende diagnostische tests. De gecodeerde gegevens kunnen ook worden doorgestuurd naar hun dienstverleners, afhankelijk van de contractuele overeenkomsten. Uw gecodeerde gegevens kunnen ook worden gedeeld met partners die samenwerken met de groep van de sponsor op het vlak van het geneesmiddel en daarmee samenhangende diagnostische tests, of die samen onderzoek uitvoeren in het kader van een partnerschap tussen de openbare en de privésector.

De bovenstaande personen kunnen de gecodeerde gegevens voor de volgende doeleinden gebruiken:

- om wetenschappelijke vragen over dit programma te beantwoorden
- om meer te weten te komen over het geneesmiddel en hoe dergelijke geneesmiddelen werken (d.w.z. geneesmiddelen die op dezelfde manier in het lichaam kunnen werken), vooral:
 - wat doet het geneesmiddel met het lichaam?
 - wat doet het lichaam met het geneesmiddel?
 en om tests voor die doeleinden te ontwikkelen
- om meer te weten te komen over patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren met een *NTRK*-genfusie en daarmee samenhangende gezondheidsproblemen en om diagnostische tests te ontwikkelen
- om latere studies te plannen
- om wetenschappelijke analysemethoden te ontwikkelen
- om de resultaten te publiceren in wetenschappelijke artikels of presentaties en om ze te gebruiken voor educatieve doeleinden
- om informatie te verkrijgen over larotrectinib en daarmee samenhangende gezondheidsproblemen en diagnostische tests.

Het is mogelijk dat uw gegevens worden doorgegeven aan regelgevende overheden voor regelgevende doeleinden, bijv. voor rapportering van relevante informatie over de veiligheid of om een vergunning voor het in de handel brengen aan te vragen of voor discussies over terugbetaling en markttoegang voor het geteste geneesmiddel en diagnostische tests. De regelgevende instanties kunnen de informatie ook gebruiken om meer te weten te komen over patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren met *NTRK*-genfusie en daarmee samenhangende gezondheidsproblemen.

Transfer van persoonlijke gegevens naar andere landen

Mogelijk worden uw persoonlijke gegevens doorgestuurd naar bestemmingen buiten uw land en de Europese economische zone (bijv. de Verenigde Staten). Dat kunnen landen zijn waarvan de Europese Commissie niet bevestigd heeft dat er een voldoende niveau van gegevensbescherming is. In voorkomend geval zullen de gepaste veiligheidsmaatregelen worden genomen om uw gegevens te beschermen, bijv. door specifieke contractuele overeenkomsten af te sluiten. Voor meer informatie over de veiligheidsmaatregelen kunt u zich wenden tot uw behandelende arts.

Bewaring van gecodeerde gegevens

Uw gecodeerde gegevens zullen na beëindiging van het programma minstens 25 jaar bewaard worden. Daarna kunnen ze eventueel nog langer worden bewaard voor de bovenvermelde doeleinden of om wettelijke redenen (bijv. herziene verplichting tot bewaring).

Centraal Register

Voor elke patient die wordt geïncludeerd in dit CUP, zal een centraal register worden bijgehouden door de verantwoordelijke arts van dit programma. Het register zal worden gearhiveerd door de sponsor, gedurende minstens 10 jaar na beëindiging van dit programma.

Het centraal register bevat de volgende informatie:

- Een kopie van het ondertekende toestemmingsformulier
- Een kopie van de identiteitskaart van de patiënt
- Naam en adres van de patiënt
- Naam en RIZIV-nummer van de behandelende arts

Het register zal nominatieve gegevens bevatten van de patiënten. De opzet van dit register werd goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

Uw rechten met betrekking tot persoonlijke gegevens

U kunt de volgende rechten uitoefenen met betrekking tot uw persoonlijke gegevens:

- U kunt informatie vragen over de verwerking van uw persoonlijke gegevens. Vóór het einde van het programma is het echter mogelijk dat u geen toegang tot bepaalde van uw gegevens krijgt zonder het risico dat u van het programma wordt uitgesloten ; dit kan nodig zijn om de wetenschappelijke integriteit van het programma te waarborgen.
- U kunt vragen om onjuiste of onvolledige gegevens te corrigeren. Tijdens het beoordelen van dat verzoek hebt u het recht om verdere verwerking van uw persoonlijke gegevens te beperken.
- U kunt vragen uw persoonlijke gegevens doorgestuurd te krijgen naar uzelf of een andere partij, in een gebruikelijk formaat.
- U kunt een klacht indienen bij de gegevensbeschermingsautoriteit.
- U kunt uw toestemming op elk ogenblik intrekken zonder dat u daar een reden voor hoeft op te geven. U hebt ook het recht om verdere deelname aan het programma stop te zetten door weg te blijven zonder daar een reden voor op te geven, maar dat is geen intrekking van toestemming. Een intrekking van toestemming betekent dat u actief uw toestemming tot deelname aan het programma en tot gegevensverwerking intrekt. Dat heeft geen invloed op de wettigheid van de verwerking van persoonlijke gegevens op grond van de toestemming die u vóór uw toestemming hebt gegeven. Maar na intrekking van uw toestemming zullen geen verdere gegevens over u meer worden verzameld.
- Als u uw toestemming intrekt, hebt u ook het recht om te vragen persoonlijke gegevens te wissen als die niet langer nodig zijn voor het verwerken van de gegevens of als er geen andere wettelijke grond is voor verdere verwerking van die gegevens.

Als u uw rechten met betrekking tot uw persoonlijke gegevens wenst uit te oefenen, moet u uw verzoek richten tot uw behandelende arts.

Hoewel u geen reden hoeft op te geven, zou het toch helpen als u aan uw behandelende arts uitlegt waarom u de behandeling met larotrectinib stopzet of waarom u zich uit het programma wilt terugtrekken, vooral als u ongemakken hebt ondervonden. Dat draagt bij tot een volledige en omstandige evaluatie van larotrectinib en het programma, en het helpt ook om te voldoen aan de wettelijke en regelgevende vereisten inzake registratie en rapportering. We verzoeken u ook om een evaluatie van het eind van het programma te ondergaan.

Toestemming voor het verzamelen van gegevens

Indien u beslist om deel te nemen aan dit ‘compassionate use’-programma, zullen er een aantal relevante medische gegevens verzameld worden door uw arts en doorgegeven worden aan Bayer.

Deze gegevens omvatten:

- gegevens rond de testing
- uw medische voorgeschiedenis en geschiedenis van de kanker(therapie)
- bijwerkingen die u vertoont tijdens de behandeling met larotrectinib
- gegevens rond de ontwikkeling van uw ziekte
- gegevens rond de respons op de behandeling met larotrectinib

Biologische stalen

In dit document verstaan we onder de term “biologisch staal” of “staal” elk materiaal dat uit uw lichaam wordt genomen.

Verzamelen van, toegang tot en gebruik van biologische stalen (optioneel)

Tijdens uw deelname aan dit ‘compassionate use’-programma kunt u de sponsor ook bijkomende toestemming geven om tumorweefselstalen te verzamelen. Uw stalen zullen worden gecodeerd en zullen op dezelfde manier worden verwerkt als uw gegevens.

Als er extra tumorweefsel (bewaard weefsel of vers weefsel) van vroegere biopsies beschikbaar is, willen we dat graag opvragen voor breder genetisch onderzoek (alle genen in het tumorweefsel testen). Het doel daarvan is na te gaan of uw *NTRK*-genfusie, die het plaatselijke lab heeft vastgesteld, overeenstemt met de resultaten van een gecentraliseerd onderzoek. Dat centrale onderzoek is optioneel. Alleen als u erin toestemt om het weefselstaal centraal te laten testen, zullen we stalen opvragen via uw behandelende arts en het ziekenhuis waar de biopsie is uitgevoerd. Na gebruik zullen uw weefselstalen worden teruggestuurd naar uw behandelende arts en het ziekenhuis.

De resultaten van de centrale analyse van het weefselstaal zullen naar uw behandelende arts worden gestuurd. Het is mogelijk dat gegevens over uw weefselstalen worden gerapporteerd en gepubliceerd, maar de gegevens zullen gecodeerd blijven, om uw privacy te beschermen. De stalen zullen met een nummer worden geïdentificeerd. Uw identiteit kan niet worden achterhaald op grond van uw weefselstalen. Ze zullen worden bewaard door Bayer zelf.

Kies “Ja” als u toestemt met “Verzamelen van, toegang tot en gebruik van biologische stalen” (zie boven) en “Nee” als u daar niet in toestemt.

JA _____ NEE _____ (initialen)

Nieuwe informatie

- Als er tijdens het programma nieuwe informatie verschijnt die een invloed zou kunnen hebben op uw beslissing om verder deel te nemen, zult u worden ingelicht. We zullen u dan vragen om een formulier te ondertekenen als u erin toestemt om verder deel te nemen. Nieuwe informatie kan ook betekenen dat u misschien niet langer aan het programma kunt deelnemen.
- Als we bij de analyse van uw gegevens onverwacht zouden ontdekken dat u een behandelbare ziekte zou hebben, zullen we redelijke inspanningen leveren om uw behandelende arts daarvan op de hoogte te brengen. Hij/zij kan dan de verdere opties met u bespreken.

Contact voor meer informatie

- Als u vragen hebt over het programma, kunt u contact opnemen met uw behandelende arts. We raden u aan om zo veel mogelijk vragen te stellen, opdat u met kennis van zaken kunt beslissen om al dan niet deel te nemen.

Wat zal er gebeuren met de resultaten van het programma?

- Als er problemen zijn met uw gezondheidstoestand, zal uw behandelende arts die met u bespreken.

II. GEINFORMEERDE TOESTEMMING

Titel: Een compassionate use programma met larotrectinib voor de behandeling van volwassenen en kinderen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren met een *NTRK*-genfusie (*NTRK* = Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) die niet afdoende behandeld kunnen worden met de beschikbare behandelingen

Behandelende arts:

- Naam:
- Titel:
- Ziekenhuis:
- Adres:
- Telefoonnummer:

Sponsor:

Dit programma wordt gefinancierd door de sponsor Bayer SA-NV, J.E. Mommaertslaan 14, 1831 Diegem

Verklaring van de patiënt

Ik bevestig dat

- de behandelende arts mij het programma goed heeft uitgelegd.
- ik de gelegenheid heb gekregen om het programma met de behandelende arts te bespreken en dat ik een antwoord heb gekregen op al mijn vragen.
- ik voldoende tijd heb gekregen om erover na te denken.
- ik de informatie over het programma heb gelezen en begrepen.
- ik weet dat mijn toestemming de wettelijke basis is voor het verwerken van mijn persoonlijke gegevens en biologische stalen op de manier en voor de doeleinden die in het document met informatie over het CUP voor de patiënt beschreven staan.
- ik weet dat ik een kopie zal krijgen van het informatiedocument en het toestemmingsformulier nadat ik het heb ondertekend.
- ik weet dat mijn beslissing om aan het programma deel te nemen volledig vrijwillig is. Als ik beslis om niet aan het programma deel te nemen of als ik mijn toestemming intrek, zal dat geen effect hebben op mijn behandeling.

Ik stem erin toe om deel te nemen aan het programma en ik sta toe dat mijn persoonlijke gegevens worden verwerkt op de manier en voor de doeleinden die in het document met informatie over het CUP voor de patiënt beschreven staan.

Patiënt:

Datum Volledige naam (in drukletters)

Adres

Handtekening

Verklaring van de behandelende arts:

Ik heb de aard, het doel, de vereisten en de risico's van het programma en het gebruik van gegevens en biologische stalen die tijdens het programma zullen worden verzameld, aan de patiënt uitgelegd en met hem besproken.

Ook alternatieve behandelingen zijn besproken.

Ik zorg ervoor dat de patiënt een kopie van het informatiedocument en het toestemmingsformulier krijgt.

Behandelende arts:

Datum Volledige naam (in drukletters)

Handtekening

Verklaring door een onpartijdige getuige

Ik bevestig dat de informatie in het informatiedocument voor de patiënt en andere schriftelijke informatie goed zijn uitgelegd aan de patiënt, dat de patiënt die informatie begrepen lijkt te hebben en dat hij vrijwillig zijn toestemming heeft gegeven.

Datum Volledige naam (in drukletters)

Handtekening

Verklaring van de wettelijke vertegenwoordiger/ouders:

Ik bevestig dat ik het document met informatie voor de patiënt over het CUP heb gekregen en dat ik erin toestem dat de patiënt aan het programma deelneemt, omdat het mijn overtuiging is dat dat de vermoedelijke wil of wens van de patiënt zou zijn. Ik weet dat, mocht de patiënt een andere mening zijn toegedaan, hij zonder nadelige gevolgen uit het programma/de behandeling zal worden teruggetrokken.

Datum Volledige naam (in drukletters)

Handtekening Relatie met de patiënt

ADDENDUM: INFORMATIE VOOR DE PATIËNT EN GEBRUIKSAANWIJZING VITRAKVI DRANK

INFORMATIE VOOR DE PATIËNT VITRAKVI (larotrectinib) capsules en drank
<p>Wat is VITRAKVI? VITRAKVI is een geneesmiddel op voorschrift, dat wordt gebruikt om volwassenen en kinderen met een vast gezwel (kanker) te behandelen</p> <ul style="list-style-type: none"> • dat wordt veroorzaakt door abnormale NTRK-genen, en • dat is uitgezaaid of als een heelkundige resectie van de kanker waarschijnlijk ernstige complicaties zou veroorzaken, en • waarvoor geen aanvaardbare therapeutische optie is of als de kanker groeit of uitzaait tijdens een andere behandeling. <p>Uw arts zal een test aanvragen om na te gaan of VITRAKVI geschikt is voor u. Het is niet bekend of VITRAKVI veilig en doeltreffend is bij kinderen jonger dan 1 maand.</p>
<p>Voor inname van VITRAKVI moet u uw arts op de hoogte brengen van al uw medische problemen, bv. als u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leverproblemen hebt, • neurologische problemen (problemen met het zenuwstelsel) hebt, • zwanger bent of van plan bent om zwanger te worden. VITRAKVI kan de ongeboren baby schade berokkenen. U mag niet zwanger worden tijdens behandeling met VITRAKVI, <ul style="list-style-type: none"> ○ Als u zwanger kan worden, kan uw arts een zwangerschapstest aanvragen voor u de behandeling met VITRAKVI start. ○ Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een effectief voorbehoedmiddel (contraceptie) gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis van VITRAKVI. Vraag uw arts welk voorbehoedmiddel geschikt zou zijn voor u. ○ Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten een effectief voorbehoedmiddel gebruiken tijdens behandeling met VITRAKVI en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis van VITRAKVI. • borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven. Het is niet bekend of VITRAKVI overgaat in de moedermelk. Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met VITRAKVI en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis van VITRAKVI. <p>Vertel uw arts welke geneesmiddelen u nog inneemt. Dat geldt zowel voor geneesmiddelen die door een arts worden voorgeschreven als voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, vitamines en kruidensupplementen. Sommige andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de werking van VITRAKVI. U moet de geneesmiddelen die u inneemt kennen. Houd daarvan een lijst bij, die u aan uw arts en apotheker kunt tonen als u een nieuw geneesmiddel gaat halen.</p>

Hoe neemt u VITRAKVI in?

- Neem VITRAKVI precies in zoals uw arts u zegt.
 - Uw arts kan de behandeling stopzetten of de dosering van VITRAKVI veranderen als u bijwerkingen hebt. Verander de dosering niet en zet VITRAKVI niet stop tenzij uw arts u dat zegt.
 - VITRAKVI is te verkrijgen in de vorm van capsules en drank.
 - Als uw arts VITRAKVI drank voorschrijft:
 - Uw arts zal u de VITRAKVI drank en spuitjes geven of u naar een apotheek sturen, die u VITRAKVI drank en spuitjes kan bezorgen.
 - Uw arts moet u tonen hoe u correct een dosis VITRAKVI drank moet afmeten en toedienen.
 - Zie de gedetailleerde gebruiksaanwijzing van VITRAKVI drank over hoe u een dosis VITRAKVI drank moet afmeten en toedienen. Wendt u bij vragen tot uw arts of apotheker.
 - VITRAKVI wordt gewoonlijk 2 maal per dag door de mond ingenomen.
 - Slik de VITRAKVI capsules in hun geheel in. De capsules niet kauwen of pletten.
 - U mag VITRAKVI innemen met of zonder voedsel.
 - Als u braakt na inname van een dosis VITRAKVI, moet u wachten en de volgende dosis innemen op het voorziene tijdstip.
 - Als u een dosis VITRAKVI overslaat, moet u die innemen zodra u het zich herinnert, tenzij u de volgende dosis binnen 6 uur zou moeten innemen. Neem de volgende dosis op het normale tijdstip in.
- Als u te veel VITRAKVI inneemt, moet u contact opnemen met uw arts.

Wat moet u vermijden als u VITRAKVI inneemt?

- VITRAKVI kan duizeligheid veroorzaken. Rijd niet en bedien geen machines tot u weet welk effect VITRAKVI op u heeft.
- Neem geen sint-janskruid in, eet geen pomelmoes en drink geen pomelmoessap tijdens behandeling met VITRAKVI.

Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van VITRAKVI?

VITRAKVI kan ernstige bijwerkingen veroorzaken zoals:

- **Zenuwstelselproblemen.** Licht uw arts in als u symptomen krijgt zoals verwardheid, spraakproblemen, duizeligheid, coördinatieproblemen, tintelingen, gevoelloosheid of een brandend gevoel in de handen en de voeten. Uw arts kan de behandeling tijdelijk stopzetten, de dosering verlagen of VITRAKVI blijvend stopzetten als u symptomen van een probleem met het zenuwstelsel krijgt met VITRAKVI.
- **Leverproblemen.** Uw arts zal bloedonderzoeken uitvoeren om uw leverfunctie te controleren tijdens de behandeling met VITRAKVI. Licht uw arts meteen in als u symptomen van leverproblemen krijgt zoals verlies van eetlust, misselijkheid of braken of pijn rechts in de bovenbuik. Uw arts kan de behandeling tijdelijk stopzetten, de dosering verlagen of VITRAKVI blijvend stopzetten als u leverproblemen krijgt met VITRAKVI.

De frequentste bijwerkingen van VITRAKVI zijn:

- | | |
|-----------------|---------------|
| • vermoeidheid | • hoest |
| • misselijkheid | • verstopping |
| • duizeligheid | • diarree |
| • braken | |

VITRAKVI kan invloed hebben op de vruchtbaarheid bij vrouwen en op het vermogen om zwanger te worden. Spreek met uw arts als u zich daar zorgen over maakt.

Dit zijn niet alle mogelijke bijwerkingen van VITRAKVI. Vraag uw arts medisch advies over bijwerkingen.

Hoe bewaart u VITRAKVI?

- Bewaar VITRAKVI capsules bij kamertemperatuur (tussen 20°C en 25°C).
- Bewaar VITRAKVI drank in de koelkast bij 2 tot 8°C. Niet invriezen.
- Als er 90 dagen nadat het flesje voor het eerst werd geopend, nog drank overblijft, moet u die weggoien.

Bewaar VITRAKVI buiten het bereik van kinderen, net zoals alle andere geneesmiddelen.

Algemene informatie over een veilig en effectief gebruik van VITRAKVI.

Geneesmiddelen worden soms voor andere doeleinden voorgeschreven dan de doeleinden die in de bijsluiters voor de patiënt worden opgesomd. Gebruik VITRAKVI niet voor een aandoening waarvoor het niet werd voorgeschreven. Geef VITRAKVI niet aan andere mensen, ook als ze dezelfde symptomen hebben als u. Dat zou schadelijk kunnen zijn voor hen. Uw arts kan u meer informatie geven over VITRAKVI die geschreven is voor gezondheidswerkers.

Welke stoffen zitten er in VITRAKVI?

Werkzame stoffen: larotrectinib

Andere stoffen:

Capsule: gelatine, titaandioxide en eetbare inkt

Drank: gezuiverd water, hydroxypropylbetadex, sucrose, glycerine, sorbitol, citroenzuur, natriumfosfaat, natriumcitraatdihydraat, propyleenglycol en smaakstoffen. Bewaarmiddelen: methylparaben en kaliumsorbaat.

Gemaakt voor: Loxo Oncology, Inc., Stamford, CT 06901

GEBRUIKSAANWIJZING
VITRAKVI
(larotrectinib)
drank

Lees deze gebruiksaanwijzing voor u voor de eerste keer een dosis VITRAKVI drank inneemt of toedient en telkens u een nieuwe verpakking krijgt. Daar kan nieuwe informatie in zitten. Deze informatie vervangt een gesprek met uw arts over uw medische toestand of uw behandeling niet.

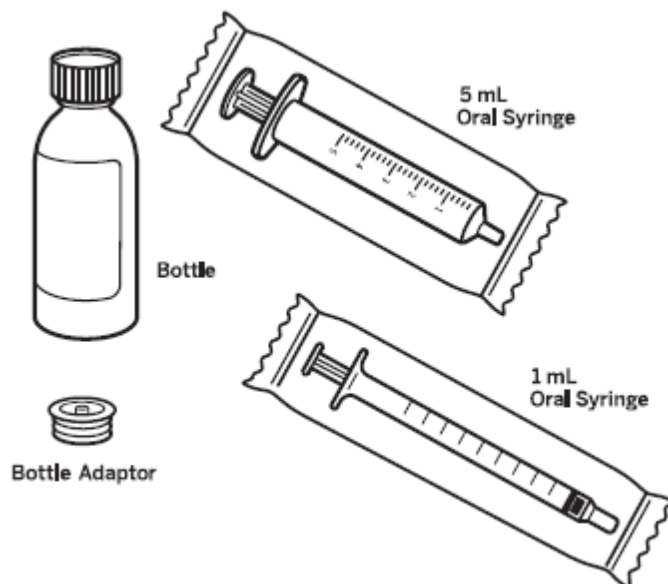
Uw arts moet u tonen hoe u de voorgeschreven dosis van VITRAKVI drank correct moet afmeten voor u voor de eerste keer een dosis inneemt of toedient.

Belangrijke informatie over het afmeten van VITRAKVI drank:

- Gebruik altijd de meegeleverde spuitjes om er zeker van te zijn dat u de voorgeschreven dosis VITRAKVI correct afmeet.
- Als u VITRAKVI drank van uw arts of apotheker krijgt, zult u een doos krijgen met 1 glazen fles VITRAKVI drank en een adaptor. U kunt meer dan 1 doos VITRAKVI drank krijgen.
- U zult vijf gemarkeerde spuitjes van 1 mL of 5 mL krijgen zodat u de voorgeschreven dosis VITRAKVI drank correct kunt afmeten. Elk spuitje mag gedurende 7 dagen worden gebruikt. **Gebruik geen** gewone koffielepel om de dosis af te meten.



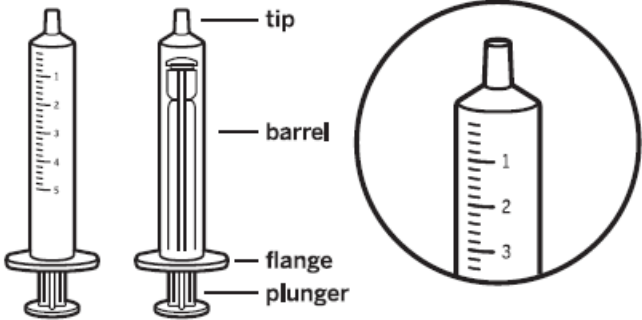
Materiaal nodig om een dosis VITRAKVI drank in te nemen of toe te dienen

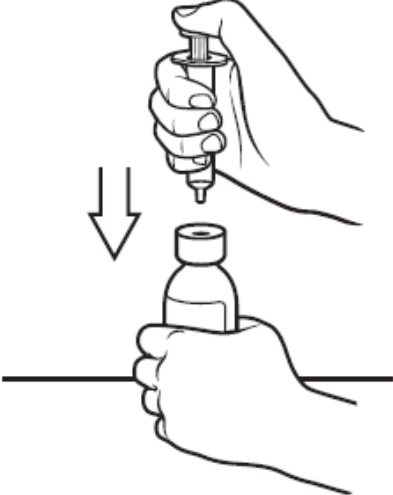
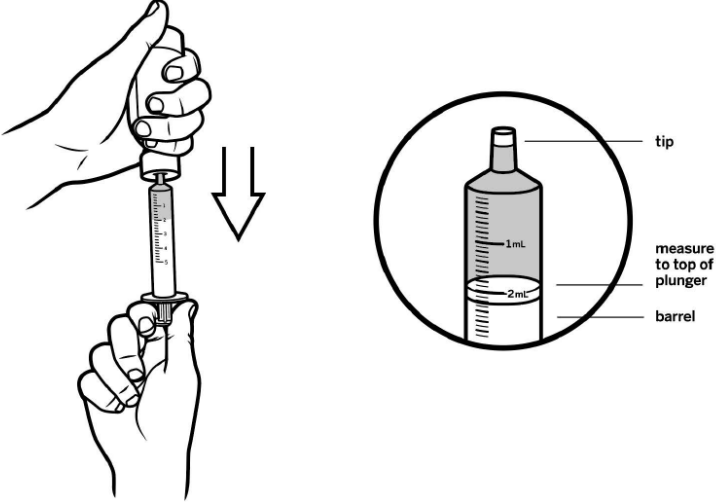
Figuur A

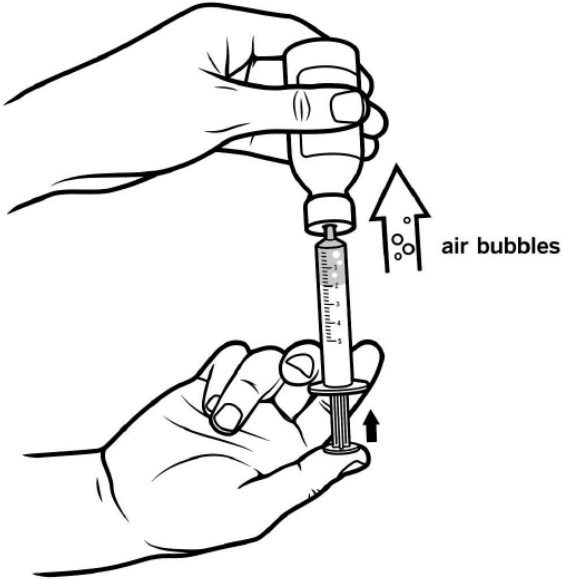
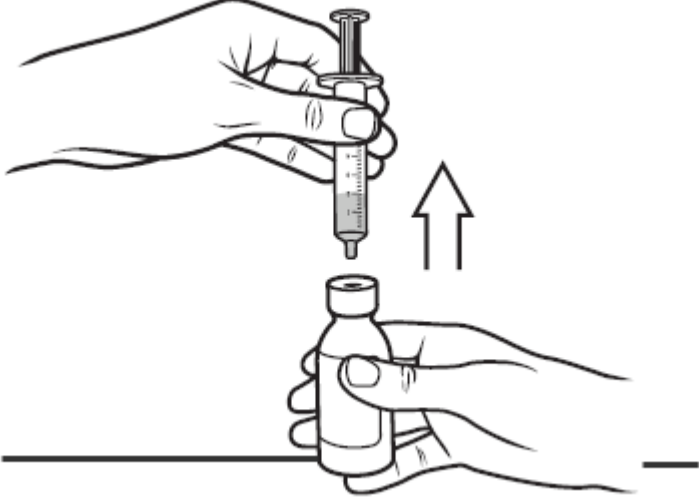


Fles
Adaptor

Spuitje van 5 mL
Spuitje van 1 mL

Hoe bereidt u een dosis VITRAKVI drank:	
<p>Stap 1: Haal de fles met VITRAKVI drank uit de doos. Plaats de fles op een vlak werkoppervlak. Open de fles door stevig te duwen op de kindveilige dop en die in de richting van de pijl te draaien (tegen de wijzers van de klok in). Zie Figuur B. Gooi de kindveilige dop niet weg.</p>	<p style="text-align: center;">Figuur B</p> 
<p>Stap 2: Steek de adaptor in de flessenhals en zorg ervoor dat hij goed vastzit. Zie figuur C. De adaptor niet verwijderen. Raadpleeg uw arts of apotheker als de adaptor niet meegeleverd is.</p>	<p style="text-align: center;">Figuur C</p> 
<p>Stap 3: Haal het spuitje uit de verpakking. Gooi de verpakking weg bij het huisvuil. Het spuitje is gemarkeerd in milliliter (mL). Zoek op het spuitje de ml-markering die overeenstemt met de dosis VITRAKVI drank in mL, die uw arts heeft voorgeschreven. Zie figuur D.</p>	<p style="text-align: center;">Figuur D</p>  <p style="text-align: center;">top – trommel – rand - plunjer</p>
<p>Stap 4: De fles staat op een vlak werkoppervlak. Houd de</p>	<p style="text-align: center;">Figuur E</p>

<p>fles met 1 hand recht. Duw met de andere hand de lucht uit het spuitje door de plunjer in te drukken. Steek dan de top van het spuitje in de adaptor op de fles. Zie figuur E. De top van het spuitje moet goed passen in het gat van de adaptor.</p>	
<p>Stap 5: Houd het spuitje met 1 hand vast en draai de fles met de andere hand ondersteboven. Trek de plunjer terug tot de bovenkant van de plunjer tegen de markering op het spuitje zit die overeenstemt met de dosis VITRAKVI drank die de arts heeft voorgeschreven. Zie figuur "F". Uw dosis kan verschillen van de dosis die in figuur F wordt getoond.</p>	<p style="text-align: center;">Figuur F</p>  <p style="text-align: right;">top afmeten tot bovenkant van plunjer trommel</p>
<p>Stap 6: Kijk of er luchtbelletjes in de spuit zitten. Zo ja, druk de plunjer dan voorzichtig weer in om de luchtbellen in de fles te duwen. Trek de plunjer daarna weer terug tot de voorgeschreven dosis. Zie figuur G.</p>	<p style="text-align: center;">Figuur G</p>

	 <p>luchtbelletjes</p>
<p>Stap 7: Draai de fles opnieuw om en zet ze op het werkoppervlak. Neem het spuitje van de adaptor af. Dat doet u door voorzichtig de trommel van het spuitje omhoog te trekken. Zie figuur H. Duw de plunjer tijdens deze stap niet in. De adaptor moet op de fles blijven zitten.</p>	<p>Figuur H</p> 

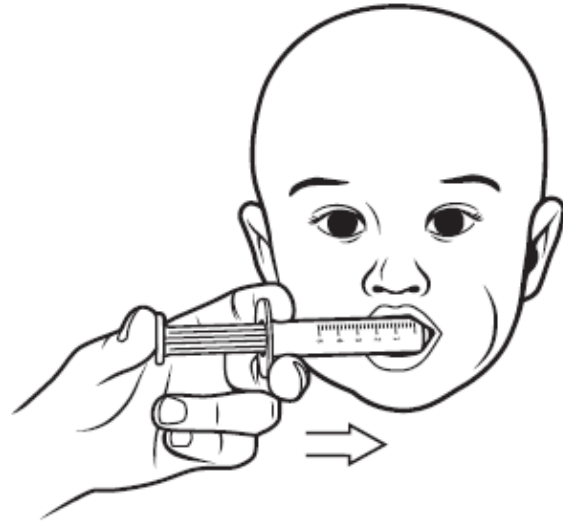
Een dosis VITRAKVI drank via de mond geven:

Stap 8: Plaats de top van het spuitje in de mond van het kind tegen de binnenkant van de wang. Duw de plunjer traag in om VITRAKVI drank in de mond te spuiten en laat het kind slikken.

Zie figuur I.

- Na toediening van een dosis VITRAKVI moet het kind enkele minuten recht blijven zitten of staan.
- Als het kind een dosis uitspuwt of als u er niet zeker van bent dat u de volledige dosis hebt toegediend, mag u geen nieuwe dosis geven. Wacht tot het tijd is voor de volgende dosis.

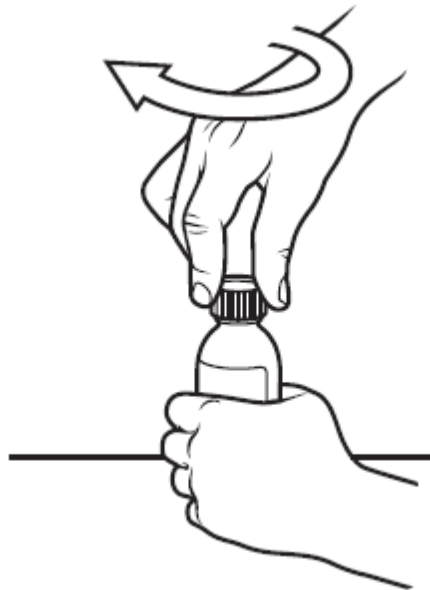
Figuur I

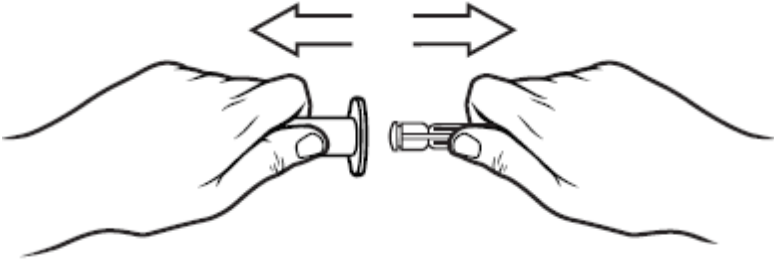
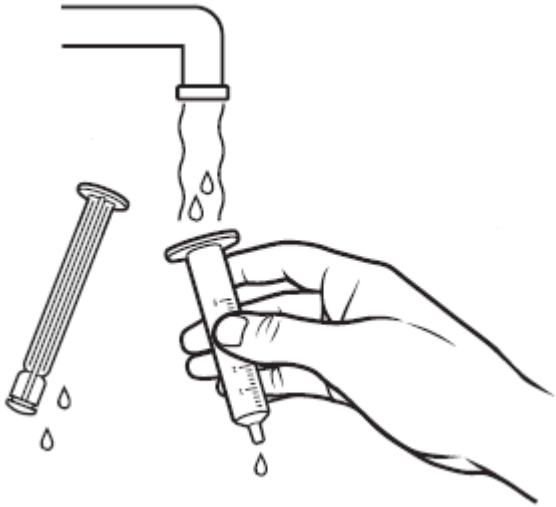
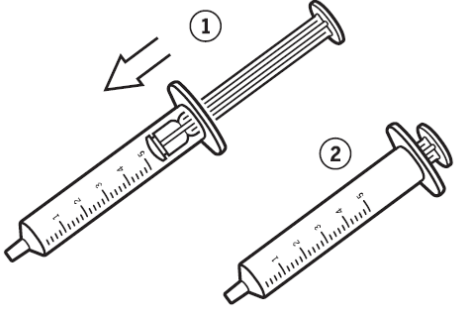


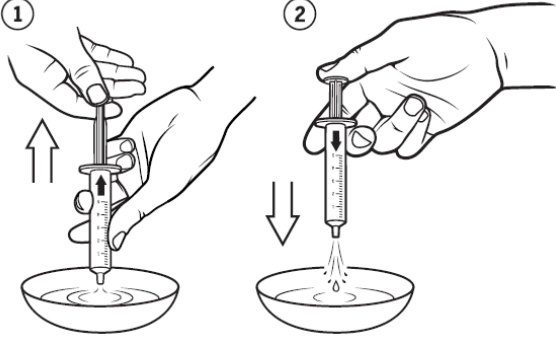


Stap 9: Zet de kindveilige dop weer op de fles VITRAKVI drank. Verwijder de adaptor **niet**. Draai de dop in de richting van de pijl (met de wijzers van de klok mee) om de fles te sluiten.

Zie figuur J.

Figuur J



Instructies om de spuitjes te reinigen	
<p>Volg de onderstaande instructies om het spuitje te reinigen (stap 10 tot stap 16). Na 7 dagen gebruik moet u het spuitje in de vuilniszak gooien. Gebruik een nieuw spuitje voor de volgende 7 dagen.</p>	
<p>Stap 10: Trek de plunjer uit de trommel van het spuitje. Zie figuur K.</p>	<p>Figuur K</p> 
<p>Stap 11: Spoel de trommel en de plunjer met warm stromend water om het resterende geneesmiddel volledig uit het spuitje te verwijderen. Zie figuur L. U mag het spuitje niet koken.</p>	<p>Figuur L</p> 
<p>Stap 12: Steek de plunjer weer in de trommel van het spuitje. Zie figuur M.</p>	<p>Figuur M</p> 

<p>Stap 13: Zuig meerdere keren warm water op in het spuitje en spuit het telkens weer uit tot het geneesmiddel volledig uit het spuitje is verwijderd. Zie figuur N.</p>	<p style="text-align: center;">Figuur N</p> 
<p>Stap 14: Haal het spuitje uit elkaar en spoel de trommel en de plunjer opnieuw met warm water. Zie figuur O.</p>	<p style="text-align: center;">Figuur O</p> 
<p>Stap 15: Schud het teveel aan water af of veeg de trommel af. Laat de trommel en de plunjer op een proper, droog papieren doekje drogen. Zie figuur P.</p>	<p style="text-align: center;">Figuur P</p> 

Stap 16: Steek het spuitje weer in elkaar en bewaar het op een propere plaats tot de volgende toediening.

Vervang het spuitje na 7 dagen gebruik **of** als

- de trommel, de plunjer of de top beschadigd zijn,
- de dosismarkering niet meer goed te zien is,
- het moeilijk wordt de plunjer te bewegen.

Hoe bewaart u VITRAKVI drank?

- Bewaar VITRAKI drank in een koelkast (bij 2°C tot 8°C). **Niet** invriezen.
- Gooi ongebruikte drank weg 90 dagen nadat u de fles voor het eerst hebt geopend. Schrijf de datum waarop u de fles VITRAKVI drank opent, op de fles. **Zie figuur Q.**

Houd VITRAKVI drank en alle andere geneesmiddelen buiten het bereik van kinderen.

Figuur Q



Spreek met uw arts als u vragen hebt over het gebruik van VITRAKVI drank.

Compassionate Use Program (CUP) with larotrectinib

I. SUBJECT INFORMATION

Title: A Compassionate Use Program (CUP) with larotrectinib for the treatment of adult and paediatric patients with locally advanced or metastatic solid tumors with a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (*NTRK*) gene fusion that cannot be treated satisfactorily with the available treatment options

Treating doctor:

- Name:
- Title:
- Institutional affiliation:
- Address:
- Contact telephone number:

Sponsor:

This CUP is funded by the sponsor Bayer SA-NV, J.E. Mommaertsiaan 14, 1831 Diegem

Introduction

You are being invited to take part in a Compassionate Use Program (CUP) being conducted to provide access to an investigational drug that has not been approved by the Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP).

Please take time to read the following information. This document explains the purpose of the CUP and what will happen if you take part. There are two parts to this document: information regarding the program and a statement of consent.

It is up to you whether or not you want to take part in this CUP. If you decide not to participate, this will not affect your standard medical care. You can change your mind at any time during the program without giving a reason. Your treating doctor will also discuss your other treatment options and their risks and benefits in more details.

If you wish to participate, you will be given this information sheet to keep and be asked to sign a consent form which is attached at the end of this document (you will be given a copy to keep and the original will be kept at the hospital).

CUP treatment

You are being considered for this CUP with larotrectinib because it has shown in clinical trials that your type of cancer, which has an alternation (change) in a particular gene fusion called *NTRK1*, *NTRK2* or *NTRK3*, responds to treatment with larotrectinib. Larotrectinib is an oral experimental drug that blocks the actions of the TRK proteins resulting from alterations in *NTRK* genes in cancer cells. The U.S. FDA (U.S. Food and Drug Administration) has approved the use of larotrectinib in patients harboring *NTRK* gene fusion whose disease have either spread or not spread to other parts of the body. The purpose of this CUP is to provide ethical access of larotrectinib to patients from parts of the world where the drug is not approved.

In this CUP, larotrectinib will be provided to patients with different cancer types but all harboring the *NTRK* gene fusion. The total number of patients to be enrolled in this program world-wide will be approximately 300 patients. All patients taking part in this program will receive larotrectinib.

General Information on what happens in the program

Screening (before the first dose of larotrectinib)

If you decide to participate in this CUP, some screening tests and procedures will be done to ensure it is safe for you to take part in the program. The screening tests and procedures include gathering information on your medical and surgery history, medications you have taken in the past and are currently taking, a complete physical examination and standard laboratory tests. The CUP has certain entry requirements that must be met. If the screening tests show that you are eligible, you will be able to join the program. Not everyone who completes these tests will be able to enter the program. If the tests show that you cannot be in the program, you will not be able to participate and your treating doctor will discuss other treatment options with you.

During the program

Larotrectinib is a gelatin capsule in 25mg or 100mg strength, taken by mouth; or an oral solution which is 20mg/mL (or about 100mg per 1 teaspoon). You may be offered the oral solution if you are unable to swallow capsules. If you are receiving the oral solution, you should measure the correct dose with the provided oral syringe. Your treating doctor or nurse will provide you with more detailed instructions on how to take oral solution at home using a syringe.

Larotrectinib capsules are opaque white and should be swallowed whole (do not break them open or chew them). Larotrectinib as an oral solution is provided as a clear, yellow-reddish colored solution. Larotrectinib capsules should be stored at room temperature. Larotrectinib liquid (oral solution) should be stored in the refrigerator.

To start larotrectinib in capsule, you will take 100mg capsule twice a day. Your dose may be changed while you are on the program based on how you are tolerating the drug. Larotrectinib is to be taken with a full (8-ounce) glass of water. Larotrectinib can be taken with or without food but should not be taken with grapefruit or grapefruit juice. If you forget to take a scheduled dose, and more than 8 hours has passed, it will be considered a "missed" dose. Therefore, you are to skip the dose and take the next dose at the scheduled time. Do not make up the missed dose.

The treatment plan is that you will take larotrectinib every day, in 28 days periods called cycles, for as long as you benefit from the treatment. If you have a side effect that is too toxic, your treating doctor may temporarily stop or reduce the dose by changing the number or strength of capsules (or amount of oral solution) you receive so that you can continue taking part in the program. If your side effect resolves and your treating doctor finds it appropriate, he or she may decide that your dose could return back to the higher dose.

While on the program, you may be asked to visit the clinic for routine exams and laboratory tests, and receive refills of larotrectinib. During the visit, your treating doctor will also evaluate any potential side effects you may have experienced and how well you respond to the treatment of larotrectinib. Your treating doctor may also ask what other medications you are taking. The frequency of your clinic visit will be decided by your treating doctor based on your local standard practice for your type of cancer. It is recommended that you keep a list of medications you are taking and bring it with you to each visit.

During the program, you are not allowed to participate in another program testing drug(s) at the same time. If you are planning to do so, please inform your treating doctor immediately.

At each visit, and/or between visits, you should also let your treating doctor know of any changes in your health/condition. Please inform your treating doctor immediately if you have any concerns regarding the program. If you see another treating doctor, please tell this treating doctor you are taking part in this program. If you are admitted to a hospital between visits you must inform your treating doctor as soon as possible.

You must return all previously distributed larotrectinib (this includes used/unused bottles) to your treating doctor by the time you end your participation. You may not share any unused larotrectinib with anyone else at any time.

When will my participation in the program be over?

You will receive larotrectinib as long as you benefit from the treatment. You may be taken off the program by your treating doctor

1. If you no longer respond to larotrectinib,
2. If larotrectinib becomes too toxic you are no longer able to tolerate the drug,
3. When larotrectinib is reimbursed in Belgium and treatment can be continued with commercially available product.

Information on risks

Based on the results from clinical studies conducted in patients with advanced solid tumors treated with larotrectinib where various doses of larotrectinib were given to patients with cancer, the side effects listed below could be due to larotrectinib or may have been due to patient's cancer or other diseases or other medications the patients had:

The following side effects have been observed in > 10% of patients receiving larotrectinib:

- Feeling tired (fatigue)
- Feel dizzy
- Stomach upset, feeling or being sick (nausea or vomiting) or constipation
- Joint or muscle pain (myalgia)
- Muscle weakness
- Lower number of red blood cells (anaemia) – you may look pale and feel your heart pumping
- Weight increase
- Liver enzymes increase (increased liver enzymes may indicate inflammation or damage to the cells of the liver. Most often elevated liver enzymes don't signal a chronic or serious liver problem)

The following side effects have also been observed between 1% and 10% of patients receiving larotrectinib:

- Difficulty walking normally (gait disturbance)
- Abnormal sense of touch (paraesthesia)
- Change in how things taste (dysgeusia)

Reproductive Risks

There are no clinical data on the effect of larotrectinib on female and male fertility. Larotrectinib may cause unforeseeable risks to pregnant women or fetus. Because of the unknown side effects of larotrectinib on pregnant women, fetuses, and newborn children, women who are pregnant, become pregnant, or are breast-feeding, should not participate in this program.

Woman of childbearing potential (WCBP) must:

- have a negative pregnancy test prior to starting treatment with larotrectinib.
- Use effective birth control during treatment with larotrectinib.

As the drug tested is under development, there may be side effects, including allergies that are not yet known. Therefore you must notify your program treating doctor of any new symptoms that you may have whether or not you think they are caused by the program drug.

Information on benefits

Larotrectinib is a drug that was designed to treat cancer by blocking a type of genetic change that your cancer appears to have developed and from which helps it to grow. However, there may be no direct medical benefit to you for being in the program.

Compensation for Injury

In case you are seeking compensation for a damage to your health as a direct result of participating in this CUP, you must inform your treating doctor or his /her co-workers or Bayer SA-NV without undue delay (cfr. Art. 29 of the law of 7 May 2004 related to experiments).

Other important information

Larotrectinib will be provided to you free of charge. All tests, procedures and examinations performed during the course of your participation will be performed as part of your usual medical care. You will not be asked to undergo any tests or procedures outside of your usual medical care.

Taking part in this program is voluntary. Instead of being in this program, you have other choices which may include:

- Getting treatment or care without being in a CUP.
- Participate in a clinical trial.
- Comfort care, also called palliative care. This type of care may help to reduce pain, tiredness, appetite problems and other problems caused by the cancer.
- Getting no care.

Please talk to your treating doctor about your choices before you decide whether you will take part in this program.

What will happen with your personal data and biological samples if you join the CUP with larotrectinib

Personal Data

If you participate in the program, personal data about you will be processed; “process” includes collecting, storing, structuring, transmitting or otherwise using or making available. Personal data include, for example:

- information that directly identifies you (such as your name, address, telephone number, health insurance number)
- your age, sex, ethnic and racial background
- information on your health and medical condition including your medical history
- your treatments and your response to treatments
- for female participants becoming pregnant during the program: data on your pregnancy and the birth
- Information about your biological samples and the results learned from analyzing them

Throughout the document, we may also refer to personal data by using “your data” or “data about you”.

There will be different sets of personal data:

- The data set that contains all of the data about you collected at the hospital, including information that directly identifies you. This data set is called “**un-coded data**” and will only be stored in the medical records at your hospital.
- In addition, there will be sets of “**coded data**”. For coded data sets the information that directly identifies you will be deleted and replaced by a code (e.g. a number). The list linking the code with the information that directly identifies you is kept strictly separated from the coded data sets and is only stored at your hospital. The coding is done to keep your identity confidential.

Access to and use of un-coded data

Your un-coded data can be accessed by your treating doctor and other people at the hospital who are assisting with this CUP or your care. Apart from this, a limited group of people from the sponsor, its group companies or their contract partners, ethic committees and regulatory authorities may access your un-coded data but only to check if the program is conducted properly. These people are all bound by a duty of confidentiality.

Access to and use of coded data

Your coded data will be provided to the sponsor and its group companies involved in research, development and commercialization of drugs and associated diagnostic tests. The coded data may also be provided to their service providers on the basis of contractual agreements. Your coded data may also be shared with partner(s) which cooperate with sponsor’s group with respect to the treatment drug and associated diagnostic tests or which collaborate within public-private partnership in the area of research.

The above recipients may process the coded data for the following purposes:

- to answer scientific questions of this program
- to learn more about the treatment drug and how such group of drugs (i.e. drugs which may work similarly in the body) work, in particular:
 - what does the drug do to the body
 - what does the body do to the drugand to develop tests for these purposes
- to learn more about patients with locally advanced or metastatic solid tumor harbouring NTRK gene fusion and associated health problems and to develop respective diagnostic tests
- to help with the proper planning of future studies
- to develop scientific analysis methods
- to publish the results in scientific articles or presentations and to use them for educational purposes
- to provide information material on larotrectinib and associated health problems and related diagnostic tests

Your data may be provided to regulatory bodies for regulatory purposes, e.g. for reporting of safety relevant information or in order to receive a marketing authorization or for reimbursement and market access discussions concerning the drug tested and diagnostic tests. The regulatory bodies might also use the data to learn more about patients with locally advanced or metastatic solid tumor harbouring *NTRK* gene fusion and associated health problems.

Transfer of personal data to other countries

Some of the recipients of data about you may be located outside your country and the European Economic Area (e.g., the United States). This may include countries whose data protection level has not been confirmed as adequate by the European Commission. In such cases appropriate safeguards will be taken in order to protect your data privacy rights, e.g. by concluding specific contractual agreements. For more detailed information on the safeguards, please ask your treating doctor.

Retention of coded data

Your coded data will be stored for at least 25 years after the end of the program. Thereafter, they may be stored for a further period of time for the abovementioned purposes or legal reasons (e.g. revised retention obligations).

Central Register

For each patient included in the program, a central register will be created and maintained by the responsible physician of the program. The register shall be archived by the sponsor at least 10 years after the end of the program.

The central register shall include the following information:

- the copy of the signed informed consent form
- the copy of the patient ID
- the name and address of the patient
- the name and INAMI/RIZIV number of the treating physician

The register will contain nominative data of patients. The set-up of the register has been approved by the Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP).

Your rights with respect to data about you

You can exercise the following rights with regard to your personal data:

- Request information about the processing of data about you. However, before the end of the program you may not be able to receive access to some of the data about you without the risk of being excluded from the program; this may be necessary to protect the scientific integrity of the program.
- Request correction of data about you if it is incorrect or incomplete. During the assessment of this request, you have the right to restrict the processing of data about you.
- Request transfer of data about you to you or another party in a commonly utilizable format.
- File a complaint with a data protection authority.
- Withdraw your consent at any time without giving a reason. You are also entitled to stop your further participation in the program by staying away without giving a reason, but this is not a withdrawal. A withdrawal means that you actively withdraw from your participation in the program and from your consent to data processing. This will not affect the lawfulness of processing of the data about you based on your consent before its withdrawal. However, after your withdrawal no further data will be collected from you.
- Along with your withdrawal, you have the right to request the deletion of data about you if your data are no longer necessary for the purposes of processing or there is no other legal ground for their further processing.

If you wish to exercise any of your rights with respect to data about you, please address your request to your treating doctor.

Although you do not have to give a reason, it would be very helpful if you explained to your treating doctor why you stop your larotrectinib treatment or why you wish to withdraw from the program, in particular if you have experienced discomforts. This helps to ensure larotrectinib and the program can be completely and comprehensively evaluated and helps to comply with legal and regulatory recording and reporting requirements. We also kindly ask you to undergo an end of program assessment.

Consent for Data Collection

Should you decide to participate in this CUP, certain relevant medical data will be collected by your doctor and provided to Bayer.

The medical data that will be collected, includes:

- Data regarding the testing
- Your medical and cancer (treatment) history
- Side effects that you experience during treatment with larotrectinib
- Data regarding the development of your disease
- Data regarding your response to the larotrectinib treatment

Biological Samples

Throughout this document, the term “biological sample” or “sample” means any material taken from your body.

Collection, access to and use of biological samples (optional)

During your participation in this CUP, you may also allow tumor tissue samples to be collected to the sponsor. Your samples will be coded and will be handled in the same way as your data.

If additional tumor tissue samples (archival tissue or fresh tissue sample) from your previous biopsies are available, we would like to collect the samples for broader genomic testing (test the full set of genes in your samples). The purpose of this testing is to verify if your *NTRK* gene fusion status identified by your local laboratory matches with the results from a centralized testing. This central testing is optional. Only if you choose to take part in tissue sample through central testing, we will then request and obtain samples through your treating doctor and hospital where the biopsy was performed. Your tissue samples will be returned to your treating doctor and hospital after use.

The results of the tissue sample central testing will be made available to your treating doctor. Data from your tissue samples may be reported and published but the data will remain coded to protect your privacy. The samples will be identified by a number. You will not be identified through use of your tissue samples. It will be maintained at a facility designated to Bayer.

Please select “Yes” or “No” to indicate your consent of the “Collection, access to and use of biological samples” described above.

YES _____ NO _____ (initials)

New Information

- If any new information becomes available during the program which may affect your decision to continue to take part, you will be informed. You will be asked to sign a form if you agree to continue with your participation. New information may also mean that you will no longer be able to participate in the program.
- If during the analyses of your data, information becomes unexpectedly available that you might have a treatable disease, reasonable efforts will be used to inform your treating doctor, so that he/she can discuss further options with you.

Who to contact for further information

- If you have questions about the program, please contact your treating doctor. You are encouraged to ask as many questions as you would like so that you can decide if you wish to take part or not.

What will happen with overall results of the program?

- If there are issues concerning your health status, your treating doctor will discuss these with you.

II. INFORMED CONSENT FORM

Title: A Compassionate Use Program (CUP) with larotrectinib for the treatment of adult and paediatric patients with locally advanced or metastatic solid tumors with a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (*NTRK*) gene fusion that cannot be treated satisfactorily with the available treatment options

Treating doctor:

- Name:
- Title:
- Institutional affiliation:
- Address:
- Contact telephone number:

Sponsor:

This CUP is funded by the sponsor Bayer SA-NV, J.E. Mommaertsiaan 14, 1831 Diegem

Declaration of the program subject

I confirm that

- The treating doctor has explained the program to me comprehensively.
- I have had the opportunity to discuss the program with the treating doctor and all my questions were answered.
- I have had an adequate amount of time to consider the program.
- I have read and understood the Information Form for the program.
- I understand that my consent is the legal basis for processing of my personal data and biological samples in the manner and for the purposes described in the CUP Subject Information Form.
- I understand that I will receive a copy of the CUP Subject Information and Informed Consent Form once I have signed it.
- I understand that my decision to take part in the program is entirely voluntary. If I decide against a participation in the program or if I withdraw my consent, this is without effect on my standard medical care.

I agree to participate in the program and consent to the processing of my personal data in the manner and for the purposes described in the CUP Subject Information Form.

Program subject:

Date Full name (print)

Address

Signature

Declaration of program treating doctor:

The nature, purpose, requirements and risks of the program, as well as the use of data and biological samples collected during the program, have been explained and discussed with the subject.

Alternative therapies / treatments have also been discussed.

I will ensure a copy of the subject information sheet and informed consent form is provided to the program subject.

Program treating doctor:

Date Full name (print)

Signature

Declaration by impartial witness

I confirm that information in the CUP Subject Information Form and any other written information was accurately explained to, and apparently understood by, the program subject, and that consent was freely given by the program subject.

Date Full name (print)

Signature

Declaration by legal representative / parents:

I confirm that I have received the CUP Subject Information Form and I permit participation of the subject in the program, as it is my belief that this would be the subject's presumed will or wish. I understand that should the subject express an opinion that differs, the subject will be withdrawn from the program/the treatment with no detriment.

Date Full name (print)

Signature Relationship to program subject.....

ADDENDUM: PATIENT INFORMATION AND INSTRUCTIONS FOR USE VITRAKVI ORAL SOLUTION

<p>PATIENT INFORMATION VITRAKVI (vi trak vee) (larotrectinib) capsules and oral solution</p>
<p>What is VITRAKVI? VITRAKVI is a prescription medicine that is used to treat adults and children with solid tumors (cancer) that:</p> <ul style="list-style-type: none"> • are caused by certain abnormal NTRK genes and • have spread or if surgery to remove their cancer is likely to cause severe complications, and • there is no acceptable treatment option or the cancer grew or spread on other treatment. <p>Your healthcare provider will perform a test to make sure that VITRAKVI is right for you. It is not known if VITRAKVI is safe and effective in children younger than 1 month of age.</p>
<p>Before taking VITRAKVI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:</p> <ul style="list-style-type: none"> • have liver problems • have nervous system (neurological) problems • are pregnant or plan to become pregnant. VITRAKVI can harm your unborn baby. You should not become pregnant during treatment with VITRAKVI. <ul style="list-style-type: none"> ○ If you are able to become pregnant, your healthcare provider may do a pregnancy test before you start treatment with VITRAKVI. ○ Females who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment and for at least 1 week after the final dose of VITRAKVI. Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you. ○ Males with female partners who are able to become pregnant should use effective birth control during treatment with VITRAKVI and for at least 1 week after the final dose of VITRAKVI. • are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if VITRAKVI passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 1 week after the last dose of VITRAKVI. <p>Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Certain other medicines may affect how VITRAKVI works. Know the medicines you take. <u>Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.</u></p>
<p>How should I take VITRAKVI?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Take VITRAKVI exactly as your healthcare provider tells you. • Your healthcare provider may stop treatment or change your dose of VITRAKVI if you have side effects. Do not change your dose or stop taking VITRAKVI unless your healthcare provider tells you. • VITRAKVI comes in capsules and as an oral solution. • If your healthcare provider prescribes VITRAKVI oral solution: <ul style="list-style-type: none"> ○ Your healthcare provider will provide you with the VITRAKVI oral solution and oral syringes or send you to a pharmacy that can provide you with VITRAKVI oral solution and oral syringes. ○ Your healthcare provider should show you how to correctly measure and give a dose of VITRAKVI oral solution. ○ See the detailed Instructions for Use that comes with VITRAKVI oral solution for information about the correct way to measure and give a dose of VITRAKVI oral solution. If you have any questions, talk to your healthcare provider or pharmacist. • VITRAKVI is usually taken by mouth 2 times a day. • Swallow VITRAKVI capsules whole. Do not chew or crush the capsules. • Take VITRAKVI with or without food. • If you vomit after taking a dose of VITRAKVI, wait and take the next dose at your scheduled time • If you miss a dose of VITRAKVI, take it as soon as you remember unless your next scheduled dose is due within 6 hours. Take the next dose at your regular time. <p>If you take too much VITRAKVI, call your healthcare provider.</p>
<p>What should I avoid while taking VITRAKVI?</p>

- VITRAKVI can make you feel dizzy. Do not drive or operate machinery until you know how VITRAKVI affects you.
- Avoid taking St. John's wort, eating grapefruit, or drinking grapefruit juice during treatment with VITRAKVI.

What are the possible side effects of VITRAKVI?

VITRAKVI may cause serious side effects, including:

- **Nervous system problems.** Tell your healthcare provider if you develop any symptoms such as confusion, difficulty speaking, dizziness, coordination problems, tingling, numbness, or burning sensation in your hands and feet. Your healthcare provider may temporarily stop treatment, decrease your dose, or permanently stop VITRAKVI if you develop symptoms of a nervous system problem with VITRAKVI.
- **Liver problems.** Your healthcare provider will do blood tests to check your liver function during treatment with VITRAKVI. Tell your healthcare provider right away if you develop symptoms of liver problems including: loss of appetite, nausea or vomiting, or pain on the upper right side of your stomach area. Your healthcare provider may temporarily stop treatment, decrease your dose, or permanently stop VITRAKVI if you develop liver problems with VITRAKVI.

The most common side effects of VITRAKVI include:

- | | |
|-------------|----------------|
| • tiredness | • cough |
| • nausea | • constipation |
| • dizziness | • diarrhea |
| • vomiting | |

VITRAKVI may affect fertility in females and may affect your ability to become pregnant. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

These are not all the possible side effects with VITRAKVI. Call your healthcare provider for medical advice about side effects.

How should I store VITRAKVI?

- Store VITRAKVI capsules at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store VITRAKVI oral solution in the refrigerator between 36° F to 46° F (2° C to 8° C). Do not freeze.
- Throw away (dispose of) any unused VITRAKVI oral solution remaining after 90 days of first opening the bottle.

Keep VITRAKVI and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of VITRAKVI.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use VITRAKVI for a condition for which it was not prescribed. Do not give VITRAKVI to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for more information about VITRAKVI that is written for health professionals.

What are the ingredients in VITRAKVI?

Active ingredient: larotrectinib

Inactive ingredients:

Capsule: gelatin, titanium dioxide and edible ink

Oral Solution: purified water, hydroxypropyl betadex, sucrose, glycerin, sorbitol, citric acid, sodium phosphate, sodium citrate dihydrate, propylene glycol and flavoring. Preserved with methylparaben and potassium sorbate.

Manufactured for: Loxo Oncology, Inc., Stamford, CT 06901

INSTRUCTIONS FOR USE
VITRAKVI (vi trak vee)
(larotrectinib)
oral solution

Read this Instructions for Use before you take or give a dose of VITRAKVI oral solution for the first time and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

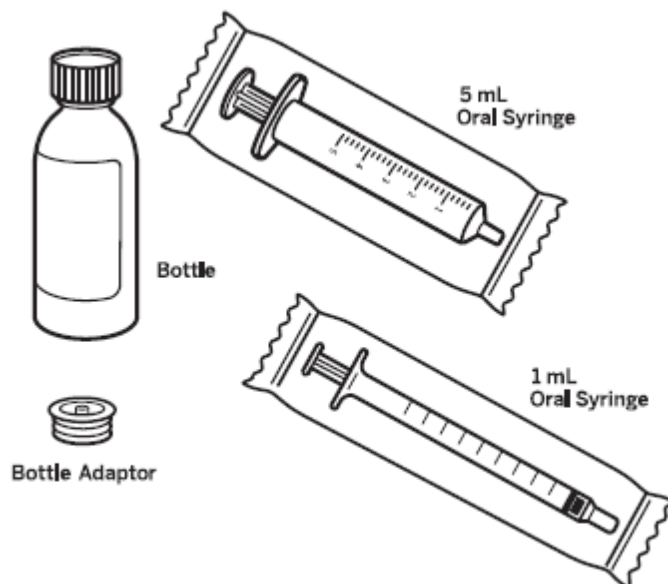
Your healthcare provider should show you how to correctly measure the prescribed dose of VITRAKVI oral solution before you take or give a dose for the first time.


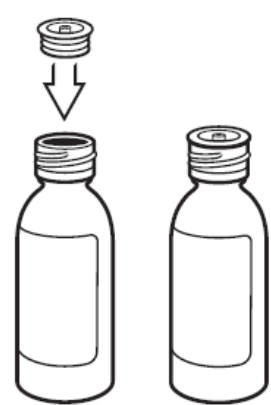
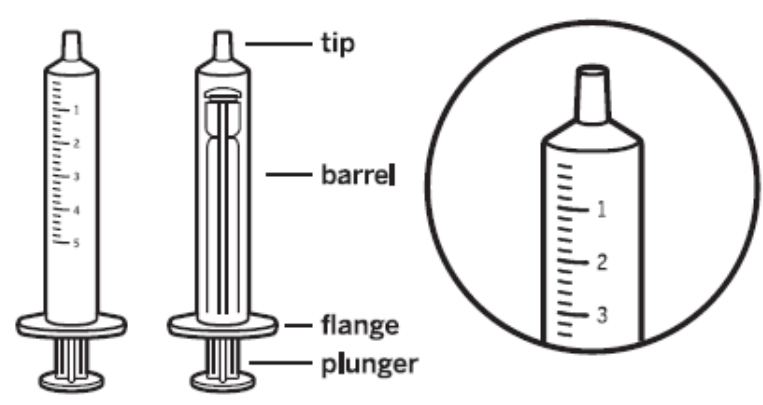
Important information about measuring VITRAKVI oral solution:

- Always use the oral syringes provided with VITRAKVI to make sure that you correctly measure the prescribed dose.
- When you receive VITRAKVI oral solution from your healthcare provider or pharmacist, you will get a box that contains 1 glass bottle of VITRAKVI oral solution and a bottle adaptor. You may receive more than 1 box of VITRAKVI oral solution.
- You will receive five 1 mL or 5 mL oral syringes that are marked to help you correctly measure the prescribed dose of VITRAKVI oral solution. Each oral syringe may be used over a 7-day period. **Do not** use a household teaspoon to measure the dose.

Supplies needed to take or give a dose of VITRAKVI oral solution

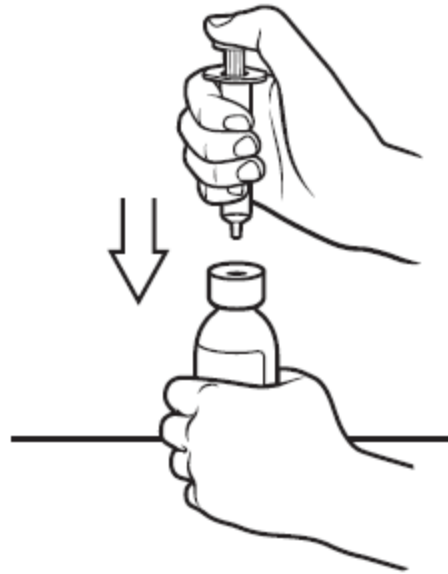
Figure A



How to prepare a dose of VITRAKVI oral solution:	
<p>Step 1: Remove the VITRAKVI oral solution bottle from the box. Place the bottle on a flat work surface. Open the bottle by pushing down firmly on the child-resistant cap and turning it in the direction of the arrow (counter-clockwise) See Figure B. Do not throw away the child-resistant cap.</p>	<p style="text-align: center;">Figure B</p> 
<p>Step 2: Insert the bottle adaptor by pressing it into the bottle neck and make sure it is secure. See Figure C. Do not remove the bottle adaptor. If the bottle adaptor is missing, talk to your healthcare provider.</p>	<p style="text-align: center;">Figure C</p> 
<p>Step 3: Remove the oral syringe from the wrapper. Throw the wrapper away in your household trash. The barrel of the oral syringe has markings in milliliters (mL). Look at the markings on the barrel of the oral syringe and find the mL marking that matches the VITRAKVI oral solution dose in mL prescribed by your healthcare provider. See Figure D.</p>	<p style="text-align: center;">Figure D</p> 

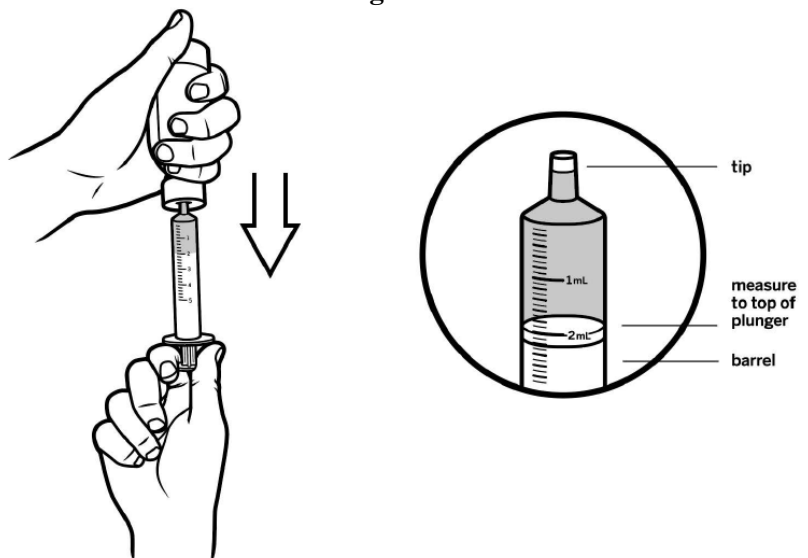
Step 4: With the bottle on your flat work surface, use 1 hand to hold the bottle upright. Using your other hand, push the air out of the oral syringe by pushing the plunger down. Then, insert the tip of the oral syringe into the bottle adaptor at the top of the bottle. **See Figure E.** The tip of the oral syringe should fit snugly into the hole of the bottle adaptor.

Figure E



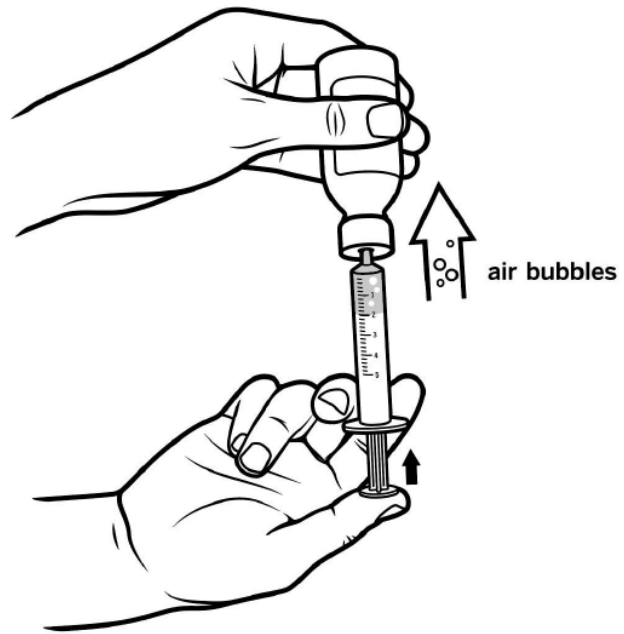
Step 5: Use 1 hand to hold the oral syringe in place. With the other hand, turn the bottle upside down. Pull back on the plunger until the top of the plunger lines up with the marking on the barrel of the oral syringe that matches the dose of VITRAKVI oral solution prescribed by your healthcare provider. **See Figure “F”.** Your dose may be different than the dose shown in Figure F.

Figure F



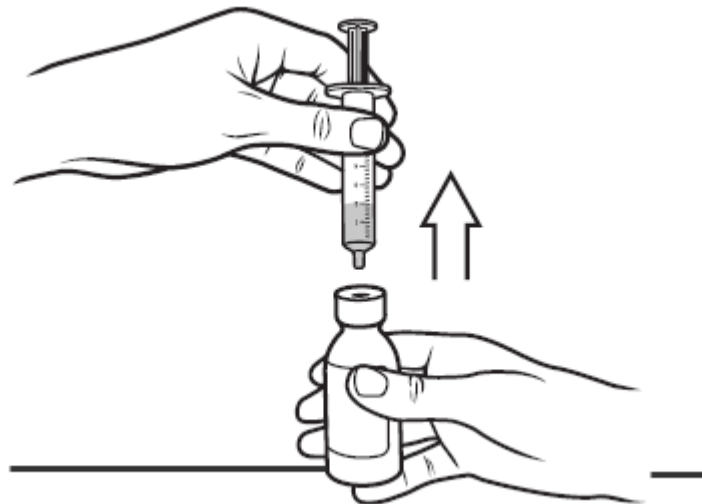
Step 6: Check for air bubbles in the oral syringe. If you see air bubbles, push up gently on the plunger to push any large air bubbles back into the bottle. Then, pull back on the plunger to the prescribed dose. **See Figure G.**

Figure G



Step 7: Turn the bottle upright again and place it on your work surface. Remove the oral syringe from the bottle adaptor by gently pulling up on the syringe barrel. **See Figure H.** Do not push on the plunger during this step. The bottle adaptor should stay attached to the bottle.

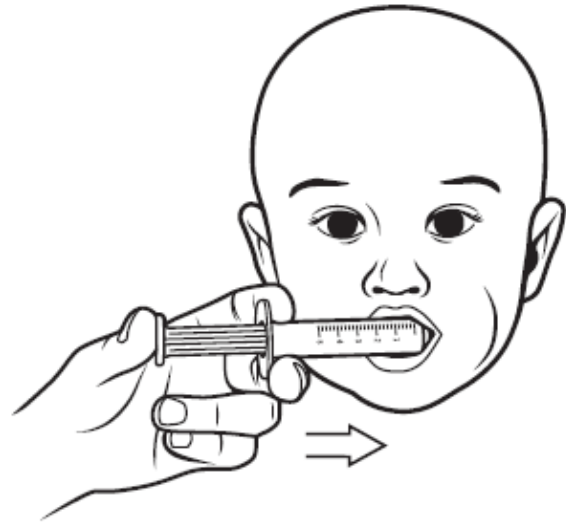
Figure H



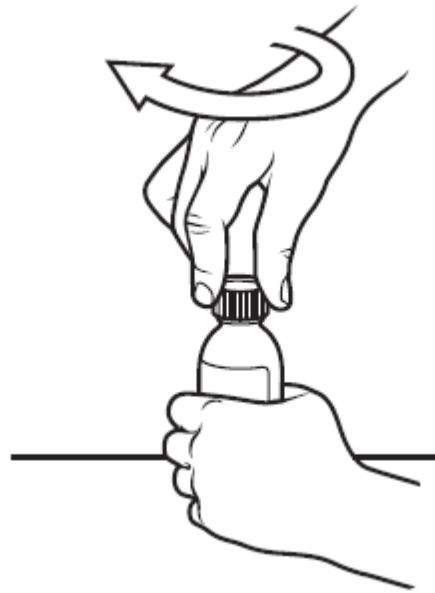
Giving a dose of VITRAKVI oral solution by mouth:

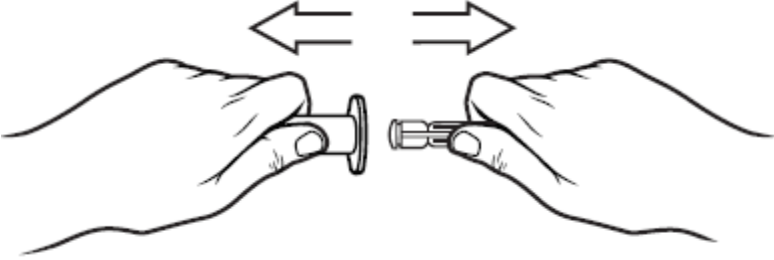
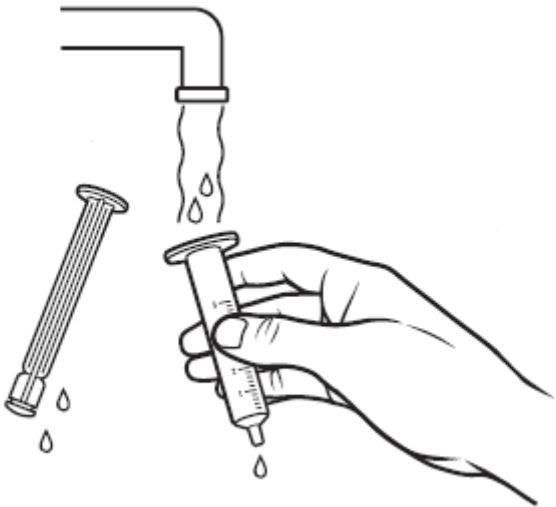
Step 8: Place the tip of the oral syringe into the child's mouth against the inside of the cheek. Slowly squirt VITRAKVI oral solution into the mouth by pressing down on the plunger and allow the child to swallow. **See Figure I.**

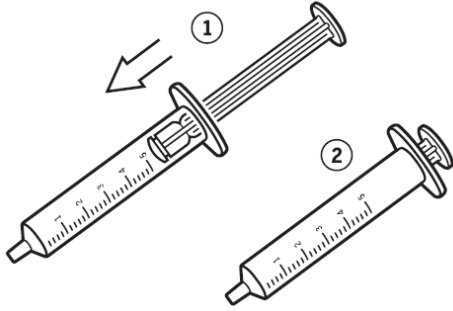
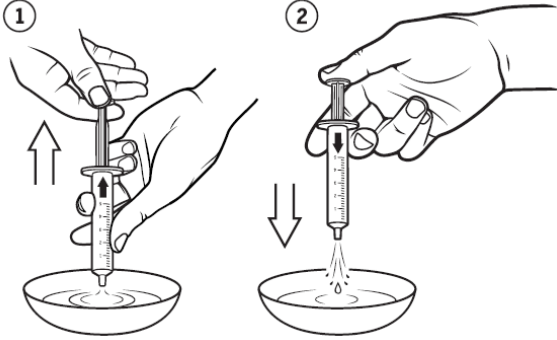
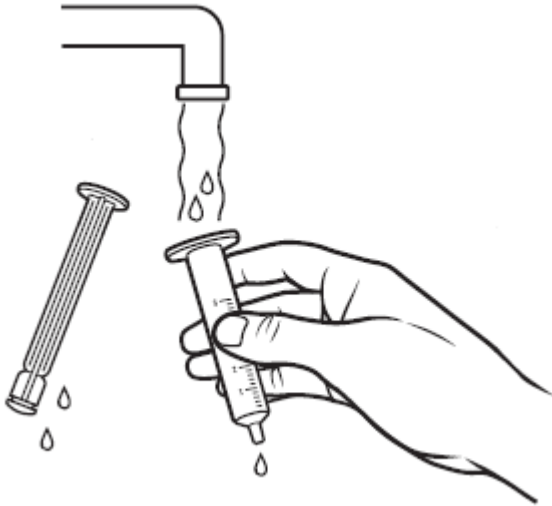
- The child should be kept in an upright position for a few minutes right after giving a dose of VITRAKVI.
- If the child spits up a dose or you are not sure the entire dose was given, do not give another dose. Wait until the next scheduled dose.

Figure I

Step 9: Replace the child-resistant cap on the bottle of VITRAKVI oral solution. **Do not** remove the bottle adaptor. Close the bottle by turning the bottle cap in the direction of the arrow (clockwise). **See Figure J.**

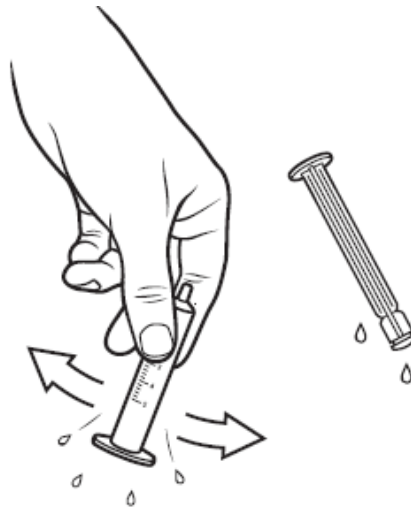
Figure J

Cleaning instructions for oral syringes	
Follow the instructions below for cleaning the oral syringe (Step 10 through Step 16). After 7 days of use, throw away the oral syringe in your household trash. Use a new one for the next 7 days.	
Step 10: Remove plunger from the barrel of the oral syringe. See Figure K .	<p style="text-align: center;">Figure K</p> 
Step 11: Rinse the barrel and plunger in warm running water to help ensure that all of the medicine has been removed from the oral syringe. See Figure L . Do not boil the oral syringe.	<p style="text-align: center;">Figure L</p> 

<p>Step 12: Re-insert the plunger into the barrel of the oral syringe. See Figure M.</p>	<p style="text-align: center;">Figure M</p> 
<p>Step 13: Draw warm water several times into the oral syringe and squirt out again until all of the medicine has been removed from the oral syringe. See Figure N.</p>	<p style="text-align: center;">Figure N</p> 
<p>Step 14: Disassemble the oral syringe, and rinse the barrel and plunger again with warm water. See Figure O.</p>	<p style="text-align: center;">Figure O</p> 

Step 15: Shake off excess water or wipe off the outside, and then place the barrel and plunger on a clean, dry paper towel to dry. See **Figure P**.

Figure P



Step 16: Assemble the oral syringe and store in a clean place until the next use.

Replace the oral syringe after 7 days of use, **or** if:

- there is any damage to the barrel, plunger, or tip
- the dosage marking is no longer clearly recognizable or
- it becomes difficult to move the plunger

How should I store VITRAKVI oral solution?

- Store VITRAKVI oral solution in a refrigerator between 36° F to 46° F (2° C to 8° C). **Do not** freeze.
- Throw away any unused medicine 90 days after the date of first opening. Write the date that you opened the bottle of VITRAKVI oral solution on the bottle. See **Figure Q**.

Keep VITRAKVI oral solution and all medicines out of the reach of children.

Figure Q



Talk to your healthcare provider if you have questions about how to use VITRAKVI oral solution.

Programme d'usage compassionnel (CUP) de larotrectinib

I. INFORMATION DU SUJET

Titre : Un programme d'usage compassionnel (*Compassionate Use Program*, CUP) de larotrectinib pour le traitement de patients adultes et pédiatriques avec tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion de gènes *NTRK* (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*) qui ne peuvent pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements disponibles

Médecin traitant :

- Nom :
- Titre :
- Affiliation institutionnelle :
- Adresse :
- Numéro de téléphone :

Commanditaire :

Ce CUP est financé par Bayer SA-NV, J.E. Mommaertsiaan 14, 1831 Diegem.

Introduction

Vous êtes invité(e) à participer à un programme d'usage compassionnel (CUP) mené dans le but de donner accès à un médicament expérimental qui n'a pas encore été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Veillez prendre le temps de lire ce qui suit. Ce document explique l'objectif du CUP et ses implications si vous décidez d'y participer. Ce document se divise en deux parties : une note d'information concernant le programme et une déclaration de consentement.

Vous êtes entièrement libre de choisir de participer ou non à ce CUP. Si vous décidez de ne pas participer, votre décision n'affectera en rien vos soins médicaux habituels. Vous pouvez changer d'avis à tout moment du programme, sans devoir vous justifier. Votre médecin traitant vous présentera également d'autres options thérapeutiques, avec leurs risques et leurs bénéfices, de manière détaillée.

Si vous décidez de participer au programme, ce feuillet d'information vous sera remis pour conservation et vous serez invité(e) à signer un formulaire de consentement, joint à la fin de ce document (dont vous recevrez une copie, l'original étant conservé à l'hôpital).

Traitement du CUP

Vous entrez en ligne de compte pour ce CUP de larotrectinib parce que les essais cliniques ont montré que votre type de cancer, qui présente une alternance au niveau d'une fusion du gène *NTRK1*, *NTRK2* ou *NTRK3*, répond au traitement par le larotrectinib. Le larotrectinib est un médicament expérimental, à usage oral, qui bloque les actions des protéines TRK résultant des altérations des gènes *NTRK* dans les cellules cancéreuses. Aux États-Unis, la FDA (*Food and Drug Administration*) a approuvé l'utilisation du larotrectinib chez les patients présentant une fusion de gènes *NTRK*, dont la maladie s'est ou non disséminée vers d'autres régions du corps. Le but de ce CUP est de donner accès au larotrectinib à des patients qui se trouvent dans des régions du monde où le médicament n'est pas encore approuvé.

Dans le cadre de ce CUP, le larotrectinib sera fourni à des patients atteints de différents types de cancer, mais présentant tous une fusion de gènes *NTRK*. Le nombre total de patients recrutés pour ce programme sera d'environ 300, répartis dans le monde. Tous les patients participant à ce programme recevront du larotrectinib.

Information générale sur le déroulement du programme

Sélection (avant la première dose de larotrectinib)

Si vous décidez de participer à ce CUP, vous serez soumis(e) à une série d'examens et de procédures de sélection en vue de s'assurer que votre participation au programme ne comporte aucun danger. Ces examens et procédures de sélection incluent la collecte de données sur vos antécédents médicaux et chirurgicaux, l'énumération des médicaments que vous avez pris par le passé et que vous prenez actuellement, un examen clinique complet et une batterie standard de tests de laboratoire. Pour pouvoir participer au CUP, vous devez remplir certains critères d'inclusion. Si les tests de sélection montrent votre éligibilité au programme, vous pourrez y participer. Toutes les personnes qui passent ces tests ne seront pas admises dans le programme. Si les tests révèlent que vous ne pouvez pas y participer, vous ne serez pas inclus(e) dans le programme et votre médecin traitant abordera avec vous d'autres options de traitement.

Pendant le programme

Le larotrectinib se présente en gélules de 25 mg ou de 100 mg, à prendre par voie orale, ou en solution buvable de 20 mg/ml (soit environ 100 mg par cuillère à café). Vous recevrez la solution buvable si vous n'êtes pas capable d'avaler les gélules. Si vous recevez la solution buvable, vous devrez mesurer votre dose au moyen de la seringue pour administration orale fournie avec le médicament. Votre médecin traitant ou votre infirmier/ère vous fournira des instructions plus détaillées sur la manière de prendre votre solution buvable à la maison.

Les gélules de larotrectinib sont de couleur blanche opaque et doivent être avalées entières (vous ne devez ni les ouvrir ni les croquer). La solution buvable de larotrectinib se présente sous la forme d'une solution transparente, de couleur jaune-rougeâtre. Les gélules de larotrectinib doivent être conservées à température ambiante. La solution buvable de larotrectinib doit être conservée au réfrigérateur.

Lorsque vous débuterez le traitement par larotrectinib en gélules, vous prendrez une gélule de 100 mg deux fois par jour. Votre dose pourrait être adaptée en cours de programme en fonction de votre tolérance au médicament. Le larotrectinib doit être avalé avec un grand verre d'eau (+/-25 cl). Le larotrectinib peut être pris avec ou sans aliments, mais ne doit pas être pris en même temps que du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. Si vous oubliez de prendre une dose et que vous vous en rendez compte plus de 8 heures après l'heure prévue, cette dose sera considérée comme « oubliée ». Dans ce cas, ignorez cette dose et prenez la suivante au moment prévu. Ne prenez pas la dose oubliée.

Le schéma thérapeutique prévoit que vous preniez le larotrectinib tous les jours, par périodes de 28 jours que nous appelons des « cycles », aussi longtemps que le traitement vous est bénéfique. Si vous développez un effet indésirable trop toxique, votre médecin traitant pourrait temporairement interrompre le traitement ou réduire la dose en modifiant le nombre ou le dosage de vos gélules (ou la quantité de solution buvable) afin que vous puissiez continuer le programme. Si votre effet indésirable disparaît et que votre médecin traitant l'estime approprié, il ou elle pourrait décider de réaugmenter votre dose.

Pendant la durée de votre participation au programme, vous serez invité(e) à vous présenter à l'hôpital pour des examens et des tests de laboratoire de routine, ou pour recevoir de nouvelles réserves de larotrectinib. À l'occasion de ces visites, votre médecin traitant évaluera également vos éventuels effets indésirables et votre réponse au traitement par le larotrectinib. Votre médecin traitant pourra aussi vous demander quels autres médicaments vous prenez. La fréquence de vos visites sera déterminée par votre médecin traitant, en fonction des pratiques habituelles locales pour votre type de cancer. Il est conseillé de dresser une liste des médicaments que vous prenez et de l'emporter lors de chacune de vos visites.

Vous n'êtes pas autorisé(e) à participer à un autre programme tant que vous participez à ce programme. Si vous envisagez de le faire, veuillez en informer immédiatement votre médecin traitant.

Lors de chaque visite et/ou entre deux visites, veuillez également avertir votre médecin traitant de toute évolution de votre état de santé. Veuillez contacter votre médecin traitant immédiatement si vous avez la moindre inquiétude concernant le programme. Si vous consultez un autre médecin traitant, veuillez l'informer que vous participez à ce programme. Si vous êtes hospitalisé(e) entre deux visites programmées, vous devez en avertir votre médecin traitant au plus vite.

Vous devez restituer tout le larotrectinib que vous aurez reçu préalablement (y compris les emballages utilisés/inutilisés) à votre médecin traitant au moment où votre participation prend fin. Ne donnez en aucun cas votre larotrectinib inutilisé à quiconque.

Quand ma participation au programme prendra-t-elle fin ?

Vous recevrez du larotrectinib tant que le traitement vous sera bénéfique. Votre médecin traitant peut décider de vous retirer du programme

1. si vous ne répondez plus au larotrectinib,
2. si le larotrectinib devient trop toxique et que vous ne tolérez plus le médicament,
3. dès que le larotrectinib est remboursé en Belgique et que vous pouvez poursuivre le traitement avec un produit disponible sur le marché.

Information concernant les risques

Les résultats des études cliniques conduites parmi des patients ayant des tumeurs solides avancées et traités par larotrectinib, ont montré des effets indésirables, énumérés ci-dessous, qui peuvent être provoqués par le larotrectinib ou peuvent avoir été causés par le cancer ou d'autres maladies du patient, ou encore par d'autres médicaments pris par lui :

Les effets indésirables suivants ont été observés chez > 10 % des patients recevant du larotrectinib :

- Fatigue

- Étourdissements
- Troubles digestifs, nausées ou vomissements, ou constipation
- Douleur articulaire ou musculaire (myalgie)
- Faiblesse musculaire
- Faible nombre de globules rouges (anémie) – pâleur et battements cœur plus marqués
- Prise de poids
- Élévation des enzymes hépatiques (ce qui peut indiquer une inflammation ou un endommagement des cellules du foie. Le plus souvent, une élévation des enzymes hépatiques n'est pas le signe de problèmes graves ou chroniques au niveau du foie)

Les effets indésirables suivants ont aussi été observés chez 1 à 10 % des patients recevant du larotrectinib :

- Difficulté à marcher normalement (troubles de la marche)
- Anomalie du toucher (paresthésie)
- Altération du goût (dysgueusie)

Risques pour la reproduction

Il n'y a pas de données cliniques concernant l'effet du larotrectinib sur la fertilité féminine ou masculine. Le larotrectinib peut induire des risques imprévisibles pour la femme enceinte ou le fœtus. Étant donné les effets indésirables inconnus du larotrectinib sur les femmes enceintes, les fœtus et les nouveau-nés, les femmes qui sont enceintes, qui tombent enceintes ou qui allaitent ne doivent pas participer à ce programme.

Les femmes en âge de procréer doivent :

- avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement par larotrectinib.
- Utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le larotrectinib.

Le médicament testé étant toujours en cours de développement, il se peut que certains effets indésirables, y compris des allergies, soient encore inconnus. Veuillez donc signaler à votre médecin traitant tout nouveau symptôme que vous pourriez développer, que vous pensiez ou non qu'il soit lié au médicament du programme.

Information concernant les bénéfices

Le larotrectinib est un médicament qui a été conçu pour traiter le cancer en bloquant un type de modification génétique que votre cancer semble avoir développée et qui stimule sa croissance. Néanmoins, il est possible que vous ne retiriez aucun bénéfice médical direct de votre participation au programme.

Compensation pour les préjudices

Si vous demandez une indemnisation pour un dommage à votre santé résultant directement de la participation dans ce CUP, vous devez en informer votre médecin traitant ou ses collègues ou Bayer SA-NV sans retard injustifié (cfr. loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine).

Autres informations importantes

Le larotrectinib vous sera fourni gratuitement. Tous les tests, procédures et examens réalisés pendant la durée de votre participation seront effectués dans le cadre de vos soins médicaux habituels. Il ne vous sera pas demandé de subir des tests ou procédures autres que ceux prévus dans le cadre de vos soins médicaux habituels.

La participation à ce programme se fait sur une base volontaire. En cas de non-participation à ce programme, d'autres choix s'offrent à vous, notamment :

- Bénéficier d'un traitement ou de soins sans participer à un CUP.
- Participer à un essai clinique.
- Bénéficier de soins de confort, également connus sous le nom de soins palliatifs. Ces soins peuvent contribuer à alléger la douleur, la fatigue, les problèmes d'appétit et d'autres problèmes provoqués par le cancer.
- Vous abstenir de soins.

Veillez consulter votre médecin traitant pour discuter des choix possibles avant de décider de participer à ce programme.

Qu'advient-il de vos données personnelles et de vos échantillons biologiques si vous participez au CUP de larotrectinib ?

Données personnelles

Si vous participez au programme, vos données à caractère personnel seront soumises à divers « traitements » incluant la collecte, la conservation, la structuration, la transmission ou toute autre utilisation ou mise à disposition. Les données personnelles incluent, par exemple :

- des informations qui vous identifient directement (nom, adresse, numéro de téléphone, numéro de registre national, etc.)
- votre âge, votre sexe, vos origines ethniques et raciales
- des informations relatives à votre santé et à votre maladie, y compris vos antécédents médicaux
- vos traitements et votre réponse aux traitements
- pour les participantes qui tomberaient enceintes pendant le programme : des données concernant la grossesse et la naissance
- des informations relatives à vos échantillons biologiques et aux résultats de leurs analyses.

Tout au long de ce document, nous pouvons nous référer à vos données à caractère personnel en utilisant les termes « vos données personnelles » ou « vos données ».

Il y aura plusieurs ensemble de données personnelles :

- Les données qui regroupent toutes vos données collectées à l'hôpital, y compris des informations qui vous identifient directement. Ces données sont appelées « **données non codées** » et seront uniquement conservées dans les dossiers médicaux de votre hôpital.
- En plus de ces données, il y aura aussi des ensembles de « **données codées** ». Pour les ensembles de données codées, les informations qui vous identifient directement seront supprimées et remplacées par un code (un numéro, par exemple). La liste qui relie le code aux informations qui vous identifient

directement sera rigoureusement séparée des données codées et conservée uniquement sur le site de votre hôpital. Le codage vise à préserver votre identité secrète.

Consultation et utilisation des données non codées

Vos données non codées peuvent être consultées par votre médecin traitant et d'autres membres de l'hôpital impliqués dans ce CUP ou dans vos soins. En plus de cela, il se peut qu'un groupe limité de collaborateurs du commanditaire, des sociétés de son groupe ou de ses partenaires contractuels, des comités d'éthique et des organismes de réglementation puissent avoir accès à vos données non codées, mais ce uniquement dans le but de vérifier que le programme se déroule correctement. Toutes ces personnes sont tenues au secret professionnel.

Consultation et utilisation des données codées

Vos données codées seront transmises au commanditaire et aux sociétés de son groupe impliquées dans la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments et de tests diagnostiques associés. Les données codées peuvent également être transmises à leurs fournisseurs de services sur la base de conventions contractuelles. Vos données codées peuvent aussi être partagées avec des partenaires associés au groupe du commanditaire en ce qui concerne le médicament et les tests diagnostiques associés, ou travaillant dans le cadre d'un partenariat public-privé dans ce domaine de recherche.

Les destinataires susmentionnés peuvent traiter les données codées aux fins suivantes :

- répondre aux questions scientifiques de ce programme
- acquérir de nouvelles connaissances sur le médicament et le mécanisme d'action de ce groupe de médicaments (c.-à-d. des médicaments qui agissent de façon similaire dans le corps), en particulier :
 - ce que le médicament fait au corps
 - ce que le corps fait au médicamentet développer des tests à ces fins
- acquérir de nouvelles connaissances sur les patients qui ont une tumeur solide localement avancée ou métastatique présentant une fusion de gènes *NTRK* et des problèmes de santé liés et développer des tests diagnostiques ad hoc
- contribuer à planifier correctement de futures études
- développer des méthodes d'analyse scientifique
- publier les résultats dans des articles ou des présentations scientifiques et les utiliser à des fins éducatives
- fournir du matériel d'information sur le larotrectinib, les problèmes de santé associés et les tests diagnostiques liés.

Vos données peuvent être transmises aux organismes de réglementation à des fins réglementaires, p. ex. pour rendre compte d'importantes informations de sécurité, pour recevoir une autorisation de mise sur le marché ou pour étayer les discussions autour du remboursement ou de l'accès au marché du médicament testé et des tests diagnostiques. Les organismes de réglementation peuvent également utiliser les données pour acquérir de nouvelles connaissances sur les patients qui ont une tumeur solide localement avancée ou métastatique présentant une fusion de gènes *NTRK* et des problèmes de santé associés.

Transfert de données personnelles vers d'autres pays

Certains destinataires de données à caractère personnel peuvent être situés en dehors de votre pays et de l'Espace économique européen (aux États-Unis, par exemple). Ces pays n'offrent peut-être pas le même niveau

de protection des données que celui préconisé par la Commission européenne. Le cas échéant, les mesures appropriées seront prises pour protéger vos droits à la confidentialité de vos données, p. ex. moyennant la conclusion de conventions contractuelles spécifiques. Pour tout complément d'information sur ces mesures, veuillez interroger votre médecin traitant.

Durée de conservation des données codées

Vos données codées seront conservées au moins 25 ans après la fin du programme. Passé ce délai, elles pourraient être conservées plus longtemps aux fins susmentionnées ou pour des motifs juridiques (p. ex. en cas de modification des délais légaux de conservation).

Registre central

Pour chaque patient inclus dans le programme, un registre central sera créé et géré par le médecin responsable du programme. Le registre doit être archivé par le commanditaire au moins 10 ans après la fin du programme.

Le registre central comprend les informations suivantes:

- la copie de l'ICF (consentement) signé
- la copie de l'identification du patient (ou patient ID)
- le nom et l'adresse du patient
- le nom et le numéro INAMI du médecin traitant

Le registre contiendra des données nominatives sur les patients. La mise en place du registre a été approuvée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Vos droits concernant vos données personnelles

En ce qui concerne vos données personnelles, vous pouvez exercer les droits suivants :

- Demander des informations sur le traitement de vos données à caractère personnel. Il se peut néanmoins que vous ne puissiez pas accéder à certaines de vos données avant la fin du programme sans risquer d'être exclu(e) du programme, et ce dans le but de préserver l'intégrité scientifique du programme.
- Demander la rectification de vos données si elles sont incorrectes ou incomplètes. Pendant l'évaluation de cette demande, vous avez le droit de demander la limitation du traitement de vos données à caractère personnel.
- Demander le transfert de vos données personnelles, à vous ou à un tiers, dans un format couramment utilisé.
- Introduire une plainte auprès d'une autorité de protection des données.
- Révoquer votre consentement à tout moment, sans devoir vous justifier. Vous avez aussi le droit d'arrêter de participer au programme, en cessant de vous présenter aux rendez-vous sans vous justifier, mais un tel arrêt n'est pas une révocation. Une révocation signifie que vous révoquez activement votre participation au programme et votre consentement au traitement de vos données. Cela n'affectera en rien la légalité du traitement de vos données sur la base de votre consentement avant sa révocation. Cependant, aucune donnée ne sera plus collectée à votre sujet à partir de ce moment.

- Parallèlement à votre révocation, vous avez le droit de demander la suppression de vos données si elles ne sont plus nécessaires aux fins de traitement ou s'il n'y a pas d'autres bases légales à leur traitement ultérieur.

Si vous souhaitez exercer l'un de ces droits concernant vos données personnelles, veuillez adresser votre demande à votre médecin traitant.

Bien que vous ne soyez pas tenu(e) de vous justifier, cela nous serait très utile que vous expliquiez à votre médecin traitant les raisons qui vous poussent à arrêter le traitement par le larotrectinib ou à quitter le programme, en particulier si votre décision est motivée par des désagréments. Cela nous aidera à garantir l'évaluation complète et approfondie du larotrectinib et du programme et à remplir nos obligations légales et réglementaires en matière d'enregistrement et de déclaration. Nous vous saurions par ailleurs gré de bien vouloir répondre à une évaluation de fin de programme.

Consentement à la collecte de données

Si vous décidez de participer à ce programme d'usage compassionnel, votre médecin collectera diverses données médicales pertinentes et les transmettra à Bayer.

Ces données comprennent ce qui suit :

- Les données relatives aux tests
- Vos antécédents médicaux et votre historique du (traitement contre le) cancer
- Les effets indésirables que vous présentez pendant le traitement par larotrectinib
- Les données relatives à l'évolution de votre maladie
- Les données relatives à la réponse au traitement par larotrectinib

Échantillons biologiques

Les termes « échantillon biologique » ou « échantillon », utilisés tout au long de ce document, désignent tout matériel provenant de votre corps.

Collecte, consultation et utilisation d'échantillons biologiques (facultatif)

Durant votre participation à ce CUP, vous pouvez aussi autoriser le commanditaire à collecter des échantillons de votre tissu tumoral. Vos échantillons seront codés et traités de la même manière que vos données.

Si d'autres échantillons de tissu tumoral (archivés ou frais) de biopsies antérieures sont disponibles, nous aimerions les collecter pour de plus amples analyses génomiques (analyses portant sur tous les gènes présents dans vos échantillons). Le but de ces analyses est de vérifier si le statut de fusion *NTRK* qui a été identifié par votre laboratoire local correspond aux résultats d'analyses centralisées. Ces analyses centralisées sont facultatives. Si vous choisissez de participer à ces analyses centralisées, et seulement dans ce cas, nous demanderons vos échantillons de tissu à votre médecin traitant et à l'hôpital où la biopsie a été réalisée. Vos échantillons seront restitués à votre médecin traitant et à votre hôpital après utilisation.

Les résultats de ces analyses centralisées sur les échantillons de biopsies seront communiqués à votre médecin traitant. Certaines données issues de vos échantillons biologiques peuvent être déclarées et publiées, mais elles resteront codées de manière à préserver votre confidentialité. Les échantillons seront identifiés par un numéro. Vous ne serez pas identifié(e) lors de l'utilisation de vos échantillons biologiques. Tout sera maintenu sur un site réservé à Bayer.

Veillez cocher « Oui » ou « Non » pour marquer votre consentement à la « Collecte, consultation et utilisation d'échantillons biologiques » ci-dessous.

OUI _____ NON _____ (initiales)

Nouvelles informations

- Si de nouvelles informations susceptibles d'influer sur votre décision de poursuivre votre participation devaient être révélées dans le courant du programme, vous en seriez averti(e). Si vous consentez à poursuivre votre participation, il vous sera alors demandé de signer un nouveau formulaire. La mise à disposition de nouvelles informations pourrait aussi vous empêcher de continuer à participer au programme.
- Si les analyses de vos données devaient, contre toute attente, révéler des informations selon lesquelles votre maladie pourrait être traitée, des efforts raisonnables seraient déployés pour en informer votre médecin traitant afin que vous puissiez discuter des options qui s'offrent à vous.

Qui contacter pour un complément d'information ?

- Si vous avez des questions au sujet du programme, veuillez prendre contact avec votre médecin traitant. Nous vous encourageons à poser autant de questions que vous le souhaitez avant de décider de votre participation.

Quel usage sera-t-il fait des résultats d'ensemble du programme ?

- Si votre état de santé suscite des questions, votre médecin traitant en discutera avec vous.

II. FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Titre : Un programme d'usage compassionnel (*Compassionate Use Program, CUP*) de larotrectinib pour le traitement de patients adultes et pédiatriques avec tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion de gènes *NTRK* (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*) qui ne peuvent pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements disponibles

Médecin traitant :

- Nom :
- Titre :
- Affiliation institutionnelle :
- Adresse :
- Numéro de téléphone :

Commanditaire :

Ce CUP est financé par Bayer SA-NV, J.E. Mommaertsiaan 14, 1831 Diegem

Déclaration du sujet

Je confirme que

- Le médecin traitant m'a entièrement expliqué le programme.
- J'ai eu l'opportunité de parler du programme avec le médecin traitant et j'ai reçu une réponse à toutes mes questions.
- J'ai pu disposer du temps nécessaire pour réfléchir à ma participation au programme.
- J'ai lu et compris le Feuillelet d'information du sujet du CUP.
- Je comprends que mon consentement constitue la base légale de traitement de mes données à caractère personnel et de mes échantillons biologiques selon les modalités et aux fins décrites dans le Feuillelet d'information du sujet du CUP.
- Je comprends que je recevrai un exemplaire du Feuillelet d'information et du Formulaire de consentement éclairé après avoir signé ce dernier.
- Je comprends que ma décision de participer au programme est entièrement volontaire. Si je décide de ne pas participer au programme ou si je révoque mon consentement, cela n'aura aucune conséquence sur mes soins médicaux habituels.

Je consens à participer au programme et j'autorise le traitement de mes données personnelles selon les modalités et aux fins décrites dans le Feuillelet d'information du sujet du CUP.

Le sujet du programme :

Date Nom complet (en majuscules)

Adresse

Signature

Déclaration du médecin traitant du programme :

La nature, l'objectif, les obligations et les risques liés au programme, de même que l'utilisation des données personnelles et des échantillons biologiques collectés durant le programme, ont été expliqués au sujet et débattus avec lui.

Les options thérapeutiques alternatives ont également été abordées.

Je m'assurerai qu'un exemplaire du feuillet d'information et du formulaire de consentement éclairé soient remis au sujet du programme.

Le médecin traitant du programme :

Date Nom complet (en majuscules)

Signature

Déclaration du témoin impartial

Je confirme que l'information fournie dans le Feuillet d'information du sujet du CUP et toute autre information écrite ont été expliquées avec précision au sujet du programme, qui les a apparemment comprises, et que le sujet du programme a donné librement son consentement.

Date Nom complet (en majuscules)

Signature

Déclaration du représentant légal / des parents :

Je confirme avoir reçu le Feuillet d'information du sujet du CUP et j'autorise la participation du sujet au programme car je pense qu'il en voudrait ainsi. Je comprends que, si le sujet devait exprimer un avis contraire, il serait retiré du programme/du traitement sans préjudice.

Date Nom complet (en majuscules)

Signature Relation avec le sujet du programme.....

**SUPPLÉMENT : INFORMATION DU PATIENT ET INSTRUCTIONS D'UTILISATION
VITRAKVI SOLUTION BUVABLE**

INFORMATION DU PATIENT

VITRAKVI

(larotrectinib)

gélules et solution buvable

Qu'est-ce que VITRAKVI ?

VITRAKVI est un médicament soumis à prescription utilisé pour traiter les adultes et les enfants atteints d'une tumeur solide (cancer) qui :

- est provoquée par certains gènes NTRK anormaux **et**
- s'est métastasée ou si une chirurgie visant à éliminer leur cancer est susceptible d'occasionner de graves complications, **et**
- qu'il n'y a pas d'option thérapeutique acceptable **ou** que le cancer s'est développé ou s'est métastasé sous un autre traitement.

Votre médecin réalisera un test pour s'assurer que VITRAKVI vous convient.

La sécurité et l'efficacité de VITRAKVI chez l'enfant âgé de moins de 1 mois ne sont pas établies.

Avant de prendre VITRAKVI, veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien de votre état de santé, y compris si vous :

- avez des problèmes au niveau du foie (problèmes hépatiques)
- avez des problèmes au niveau du système nerveux (problèmes neurologiques)
- êtes enceinte ou envisagez une grossesse. VITRAKVI peut être dangereux pour votre bébé à naître. Vous ne devez pas tomber enceinte pendant votre traitement par VITRAKVI.
 - Si vous êtes susceptible de développer une grossesse, votre médecin pourrait vous soumettre à un test de grossesse avant le début du traitement par VITRAKVI.
 - **Les femmes susceptibles de développer une grossesse** doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant au moins **1 semaine** après la dernière dose de VITRAKVI. Consultez votre médecin pour connaître les moyens de contraception qui peuvent vous convenir.
 - **Les hommes dont la partenaire féminine est susceptible de développer une grossesse** doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant toute la durée du traitement par VITRAKVI et pendant au moins **1 semaine** après la dernière dose de VITRAKVI.
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ne sait pas si VITRAKVI passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant toute la durée du traitement, et jusqu'à 1 semaine après la dernière dose de VITRAKVI.

Informez votre médecin ou pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments soumis à prescription, les médicaments en vente libre, les vitamines et les compléments à base de plantes. Certains médicaments peuvent influencer l'effet de VITRAKVI. Assurez-vous de connaître tous les médicaments que vous prenez. Dressez-en une liste, que vous montrerez à votre médecin ou à votre pharmacien à chaque fois qu'il vous délivrera un nouveau médicament.

Comment prendre VITRAKVI ?

- Veuillez à toujours prendre VITRAKVI en suivant exactement les indications de votre médecin.
- Votre médecin peut arrêter le traitement ou modifier votre dose de VITRAKVI si vous présentez des effets indésirables. Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre VITRAKVI sans l'avis de votre médecin.
- VITRAKVI est disponible en gélules et en solution buvable.
- Si votre médecin vous prescrit VITRAKVI en solution buvable :
 - Votre médecin vous fournira VITRAKVI en solution buvable et les seringues pour administration orale ou vous recommandera une pharmacie qui vous délivrera VITRAKVI en solution buvable et les seringues pour administration orale.
 - Votre médecin vous montrera comment mesurer et administrer correctement une dose de VITRAKVI solution buvable.
 - Pour tout complément d'information sur la méthode à suivre pour mesurer et administrer une dose de VITRAKVI solution buvable, veuillez lire les Instructions d'utilisation détaillées fournies avec VITRAKVI solution buvable. Si vous avez la moindre question, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.
- VITRAKVI se prend par voie orale, généralement 2 fois par jour.
- Les gélules de VITRAKVI doivent être avalées entières. Les gélules ne peuvent être ni croquées ni écrasées.
- Vous pouvez prendre VITRAKVI avec ou sans nourriture.
- Si vous souffrez de vomissements après avoir pris une dose de VITRAKVI, attendez le moment prévu pour prendre la dose suivante.
- Si vous oubliez une dose de VITRAKVI, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si la prochaine prise est prévue dans les 6 heures qui suivent. Prenez la dose suivante au moment prévu. Si vous avez pris trop de VITRAKVI, contactez votre médecin.

Quelles sont les choses à éviter tant que je prends VITRAKVI ?

- VITRAKVI peut provoquer des étourdissements. Abstenez-vous de conduire un véhicule ou d'utiliser certains outils ou machines tant que vous ne connaissez pas l'effet que VITRAKVI a sur vous.
- Évitez le millepertuis et le pamplemousse (sous forme de fruit et de jus) pendant le traitement par VITRAKVI.

Quels sont les effets indésirables éventuels de VITRAKVI ?

VITRAKVI peut provoquer de graves effets indésirables, y compris :

- **Problèmes neurologiques (système nerveux).** Avertissez votre médecin si vous développez des symptômes tels que confusion, difficulté à parler, étourdissements, problèmes de coordination, fourmillement, engourdissement ou sensation de brûlure au niveau des pieds et des mains. Votre médecin pourrait interrompre temporairement votre traitement, diminuer votre dose ou arrêter définitivement VITRAKVI si vous développez des symptômes évoquant un problème neurologique avec VITRAKVI.
- **Problèmes hépatiques (foie).** Votre médecin effectuera des analyses sanguines afin de surveiller votre fonction hépatique pendant le traitement par VITRAKVI. Avertissez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes de problèmes hépatiques, incluant : perte d'appétit, nausées ou vomissements, ou encore douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen. Votre médecin pourrait interrompre temporairement votre traitement, diminuer votre dose ou arrêter définitivement VITRAKVI si vous développez des problèmes hépatiques avec VITRAKVI.

Les effets indésirables les plus fréquents de VITRAKVI incluent :

- | | |
|-------------------|----------------|
| • fatigue | • toux |
| • nausées | • constipation |
| • étourdissements | • diarrhée |

- vomissements

VITRAKVI peut altérer la fertilité des femmes et peut affecter votre capacité à tomber enceinte. Parlez-en avec votre médecin si cela vous inquiète.

VITRAKVI peut encore provoquer d'autres effets indésirables. Demandez conseil à votre médecin.

Comment conserver VITRAKVI ?

- VITRAKVI gélules : Conserver à température ambiante (entre 20°C et 25°C).
- VITRAKVI solution buvable : Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Éliminez (jetez) toute solution buvable inutilisée 90 jours après la première ouverture du flacon.

Tenir VITRAKVI et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Informations générales concernant la sécurité et l'efficacité d'utilisation de VITRAKVI.

Il arrive parfois qu'un médicament soit prescrit à une fin autre que celles mentionnées dans la notice d'information du patient. N'utilisez pas VITRAKVI pour traiter une maladie pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas VITRAKVI à d'autres personnes, même si elles ont les mêmes symptômes que vous. Il pourrait leur être nocif. Vous pouvez demander à votre médecin d'autres informations destinées aux professionnels de santé sur VITRAKVI.

Que contient VITRAKVI ?

Substance active : larotrectinib

Excipients :

Gélule : gélatine, dioxyde de titane et encre comestible.

Solution buvable : eau purifiée, hydroxypropylbétadex, saccharose, glycérine, sorbitol, acide citrique, phosphate de sodium, citrate de sodium dihydraté, propylène glycol et arôme. Conservateurs : parahydroxybenzoate de méthyle et sorbate de potassium.

Fabriqué pour : Loxo Oncology, Inc., Stamford, CT 06901

INSTRUCTIONS D'UTILISATION
VITRAKVI
(larotrectinib)
solution buvable

Veillez lire ces Instructions d'utilisation avant de prendre ou d'administrer une dose de VITRAKVI solution buvable pour la première fois et chaque fois que vous recevez une nouvelle recharge. De nouvelles informations peuvent être ajoutées régulièrement. Ces instructions ne remplacent pas les discussions avec votre médecin en ce qui concerne votre maladie ou votre traitement.

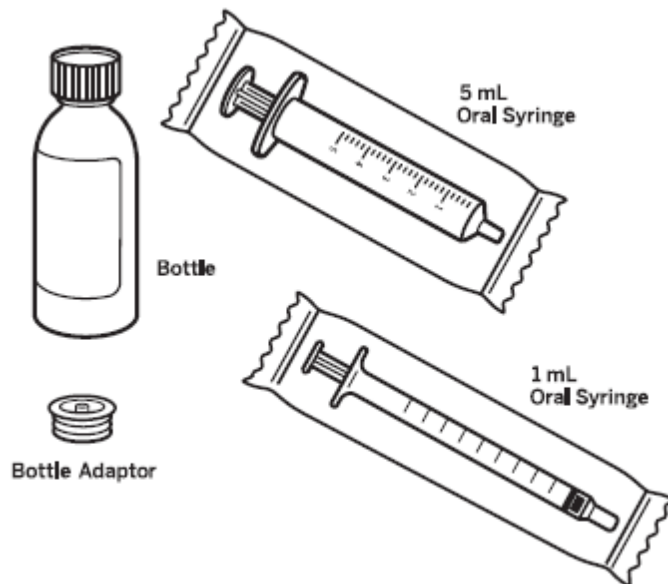
Votre médecin doit vous montrer comment mesurer correctement la dose prescrite de VITRAKVI solution buvable avant que vous puissiez prendre ou administrer la première dose.

Informations importantes concernant le dosage de VITRAKVI solution buvable :

- Utilisez toujours les seringues pour administration orale fournies avec VITRAKVI afin de vous assurer de mesurer correctement la dose prescrite.
- Lorsque votre médecin ou votre pharmacien vous délivre VITRAKVI solution buvable, il vous remet une boîte contenant 1 flacon en verre de VITRAKVI solution buvable et 1 adaptateur. Il se peut que vous receviez plusieurs boîtes de VITRAKVI solution buvable.
- Vous recevrez aussi 5 seringues pour administration orale de 1 ml ou de 5 ml. Ces seringues sont graduées pour vous aider à mesurer correctement la dose prescrite de VITRAKVI solution buvable. Chaque seringue pour administration orale peut être utilisée pendant 7 jours. **N'utilisez pas** une cuillère à café pour mesurer la dose.

Matériel nécessaire pour prendre ou administrer une dose de VITRAKVI solution buvable

Figure A



Flacon
Adaptateur

Seringue pour administration orale de 5 ml
Seringue pour administration orale de 1 ml

Comment préparer une dose de VITRAKVI solution buvable :

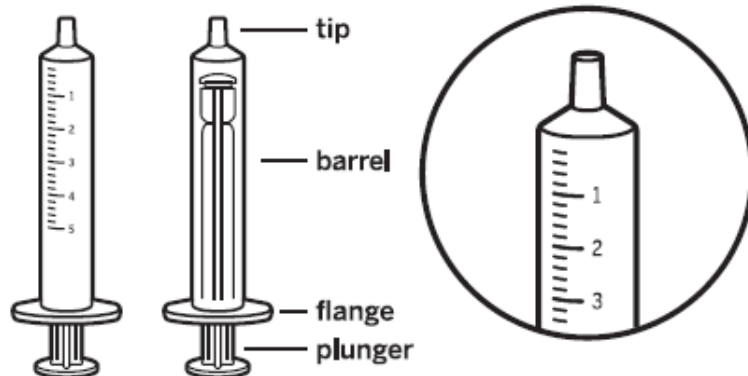
1^{re} étape : Sortez le flacon de VITRAKVI solution buvable de sa boîte. Déposez le flacon sur une surface plane. Ouvrez le flacon en enfonçant fermement le bouchon de sécurité enfant tout en le faisant tourner dans le sens indiqué par la flèche (sens contraire des aiguilles d'une montre) **Voir Figure B. Ne jetez pas** le bouchon de sécurité enfant.

Figure B

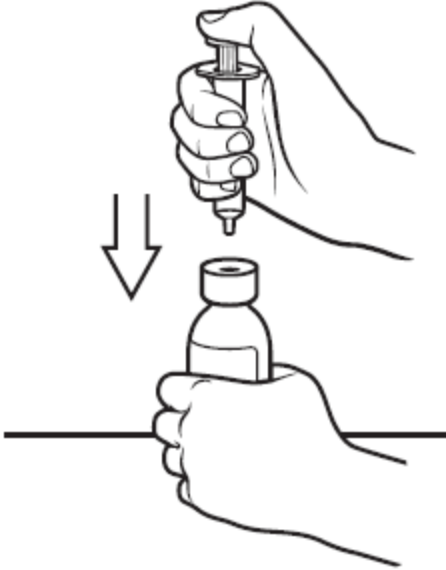
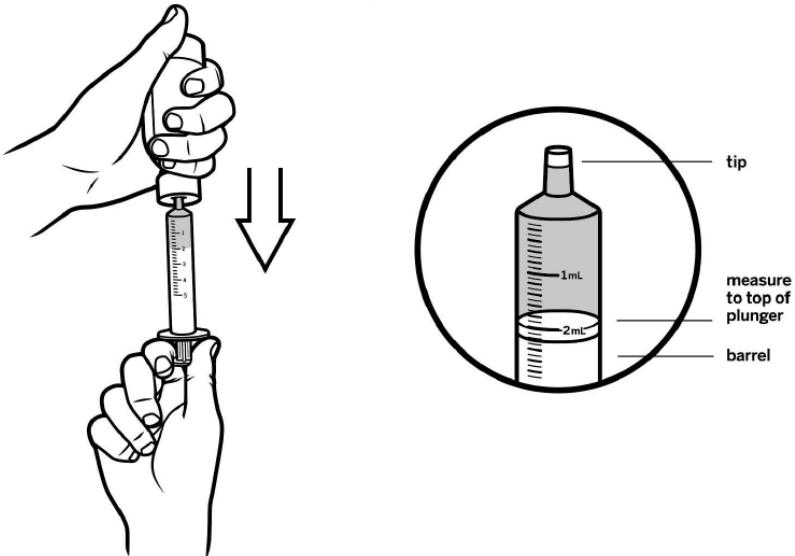
2^e étape : Insérez l'adaptateur dans le goulot du flacon et assurez-vous qu'il est bien fixé. **Voir Figure C. Ne retirez pas** l'adaptateur. Si vous n'avez pas reçu d'adaptateur, demandez conseil à votre médecin.

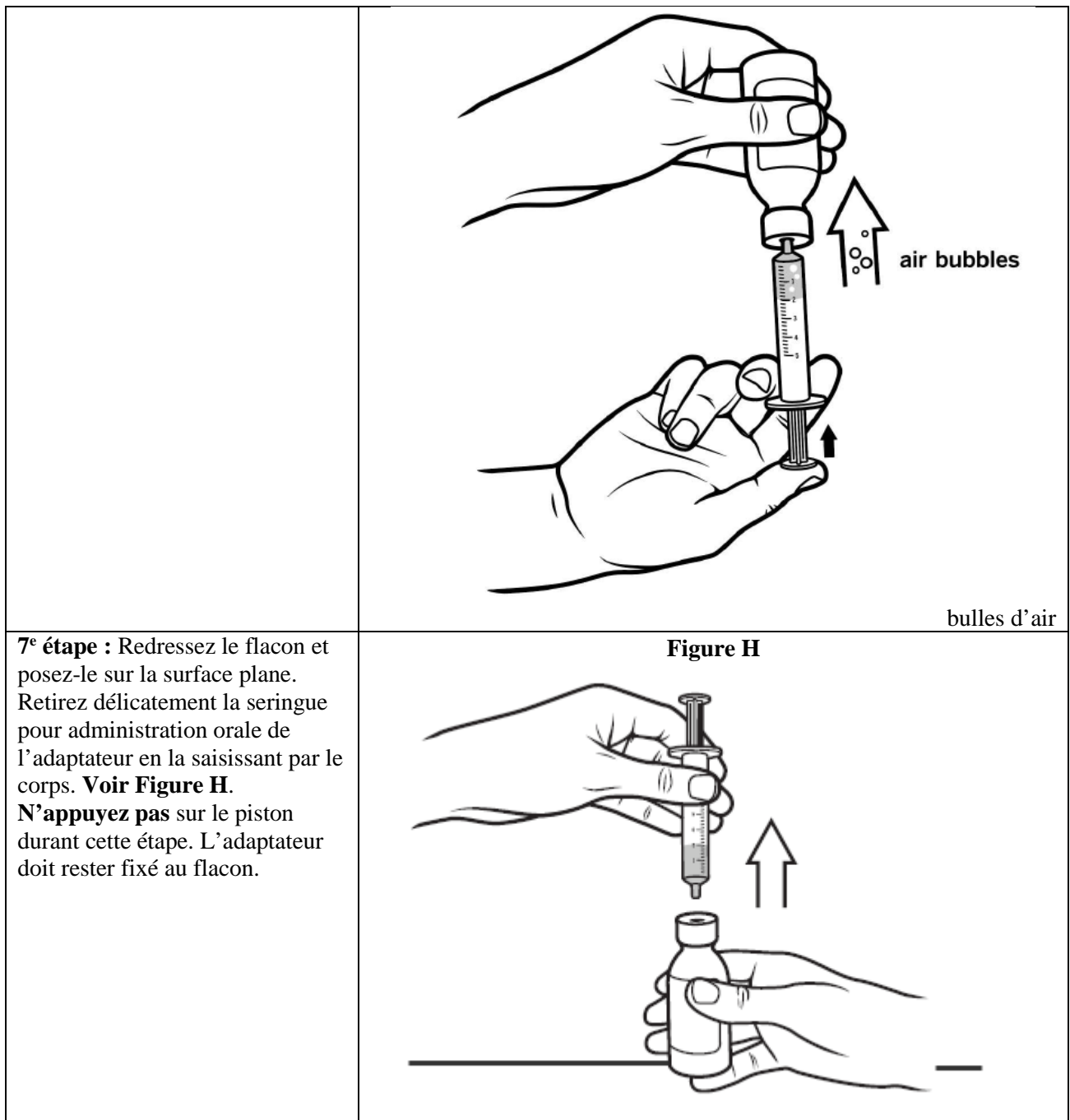
Figure C

3^e étape : Sortez la seringue pour administration orale de son emballage. Jetez l'emballage dans les déchets ménagers. Le corps de la seringue pour administration orale est gradué en millilitres (ml). Examinez les graduations sur le corps de la seringue pour administration orale et repérez la graduation en ml qui correspond à la dose en ml de VITRAKVI solution buvable prescrite par votre médecin. **Voir Figure D.**

Figure D

pointe – corps – collerette - piston

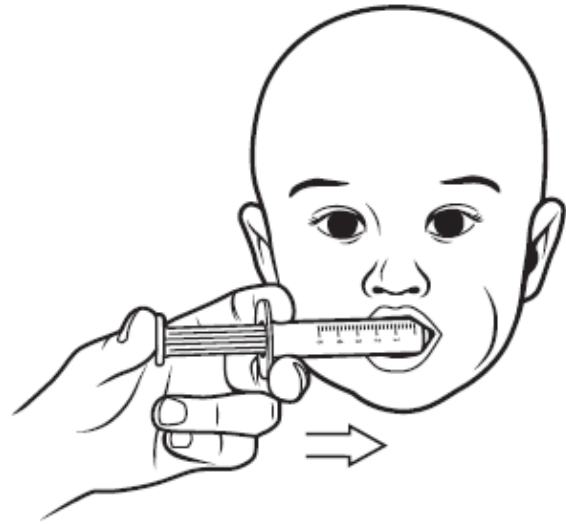
<p>4^e étape : Le flacon toujours déposé sur la surface plane, utilisez 1 main pour tenir le flacon en position verticale. De l'autre main, faites sortir l'air de la seringue pour administration orale en enfonçant le piston à fond. Ensuite, insérez la pointe de la seringue pour administration orale dans l'adaptateur fixé au sommet du flacon. Voir Figure E. La pointe de la seringue doit s'ajuster parfaitement à l'orifice de l'adaptateur.</p>	<p style="text-align: center;">Figure E</p> 
<p>5^e étape : D'une main, maintenez la seringue pour administration orale en place. De l'autre main, retournez le flacon. Tirez sur le piston jusqu'à ce que le haut du piston soit aligné avec la graduation correspondant à la dose de VITRAKVI solution buvable prescrite par votre médecin. Voir Figure F. La dose illustrée sur la Figure F est purement illustrative. Votre dose individuelle peut être différente.</p>	<p style="text-align: center;">Figure F</p>  <p style="text-align: right;">pointe aligner le haute du piston sur la graduation corps de la seringue</p>
<p>6^e étape : Examinez la seringue pour administration orale afin de détecter d'éventuelles bulles d'air. Si vous constatez la présence de bulles d'air, enfoncez délicatement le piston pour les renvoyer dans le flacon. Ensuite, tirez à nouveau sur le piston pour l'aligner sur la dose prescrite. Voir Figure G.</p>	<p style="text-align: center;">Figure G</p>



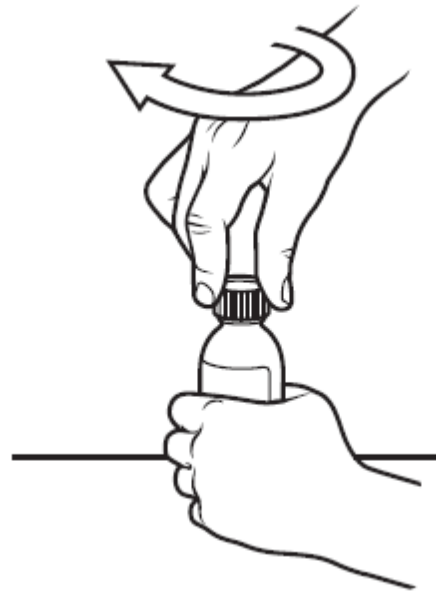
Administer une dose de VITRAKVI solution buvable dans la bouche d'un enfant :

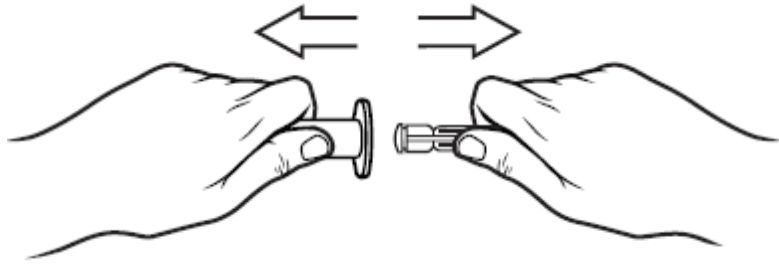
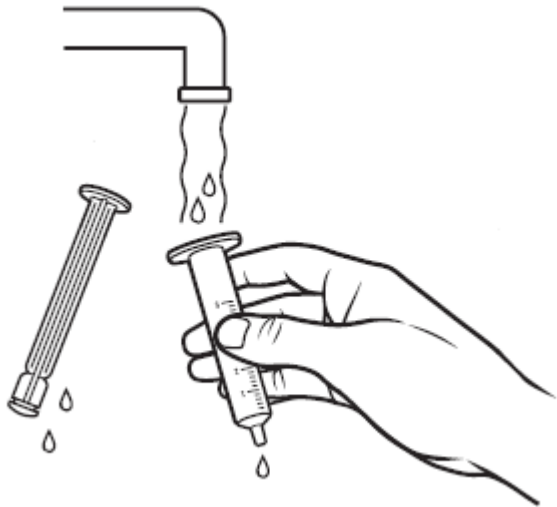
8^e étape : Introduisez la pointe de la seringue pour administration orale dans la bouche de l'enfant, en la dirigeant vers l'intérieur de la joue. Enfoncez lentement le piston pour déverser VITRAKVI solution buvable dans la bouche de l'enfant, en lui laissant le temps de l'avaler. **Voir Figure I.**

- Maintenez l'enfant à la verticale pendant quelques minutes après l'administration d'une dose de VITRAKVI.
- Si l'enfant recrache la dose ou si vous n'êtes pas sûr(e) de lui avoir donné une dose complète, ne lui donnez pas une deuxième dose. Attendez la prise suivante.

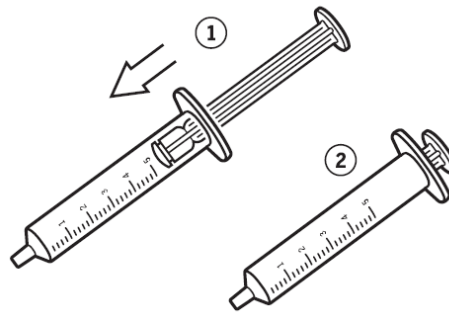
Figure I

9^e étape : Remplacez le bouchon de sécurité enfant sur le flacon de VITRAKVI solution buvable. **Ne retirez pas** l'adaptateur. Pour fermer le flacon, faites tourner le bouchon dans le sens indiqué par la flèche (sens des aiguilles d'une montre). **Voir Figure J.**

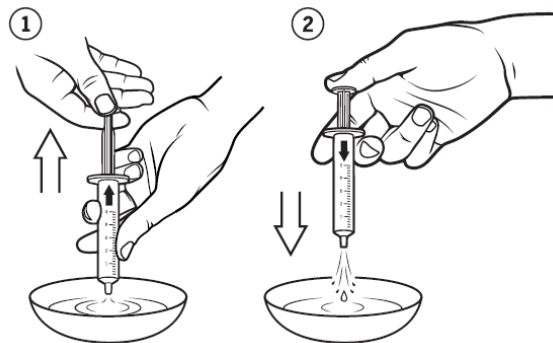
Figure J

Instructions de nettoyage des seringues pour administration orale	
<p>Pour nettoyer la seringue pour administration orale, veuillez suivre les instructions ci-dessous (étape 10 à 16). Après 7 jours d'utilisation, jetez la seringue pour administration orale dans les déchets ménagers. Utilisez une nouvelle seringue pendant les 7 jours suivants.</p>	
<p>10^e étape : Sortez le piston du corps de la seringue pour administration orale. Voir Figure K.</p>	<p style="text-align: center;">Figure K</p> 
<p>11^e étape : Rincez le corps de la seringue et le piston sous l'eau courante chaude pour vous assurer d'éliminer tout résidu de médicament de la seringue pour administration orale. Voir Figure L. Ne faites pas bouillir la seringue pour administration orale.</p>	<p style="text-align: center;">Figure L</p> 

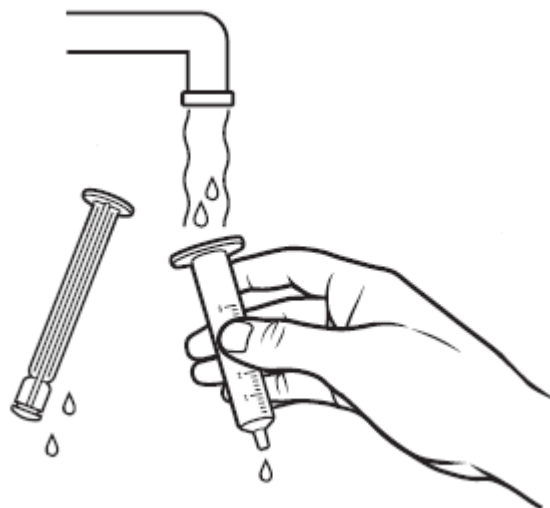
12^e étape : Réintroduisez le piston dans le corps de la seringue pour administration orale. **Voir Figure M.**

Figure M

13^e étape : Faites circuler de l'eau chaude dans la seringue pour administration orale à plusieurs reprises, jusqu'à élimination complète de tout résidu de médicament. **Voir Figure N.**

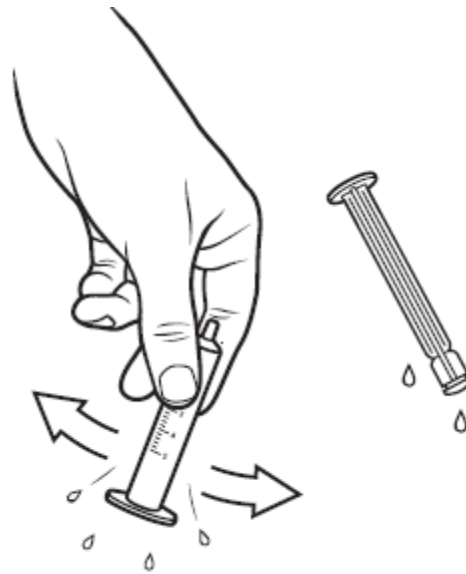
Figure N

14^e étape : Désassemblez la seringue pour administration orale et rincez de nouveau le corps de la seringue et le piston sous l'eau chaude. **Voir Figure O.**

Figure O

15^e étape : Secouez l'eau résiduelle ou essuyez l'extérieur de la seringue, puis déposez le corps de la seringue et le piston sur un essuie-tout propre et sec et laissez-les sécher. **Voir Figure P.**

Figure P



16^e étape : Assemblez la seringue pour administration orale et rangez-la dans un endroit propre jusqu'à l'utilisation suivante.

Remplacez la seringue pour administration orale après 7 jours d'utilisation **ou** si :

- le corps de la seringue, le piston ou la pointe présente la moindre dégradation
- les graduations ne sont plus clairement lisibles
- le piston coince un peu

Comment conserver VITRAKVI solution buvable ?

- Conservez VITRAKVI solution buvable au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). **Ne pas congeler.**
- Éliminez tout médicament inutilisé 90 jours après la première ouverture du flacon. Inscrivez sur le flacon la date à laquelle vous l'avez ouvert. **Voir Figure Q.**

Tenez VITRAKVI solution buvable et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Figure Q



Si vous avez la moindre question sur l'utilisation de VITRAKVI solution buvable, interrogez votre médecin.