

PATIËNTENINFORMATIEBLAD

NAAM VAN HET
PROGRAMMA:

Programma voor gebruik in schrijnende gevallen met
Lenvatinib voor de behandeling van patiënten met radiojodium-
refractaire gedifferentieerde schildklierkanker

VOOR HET PROGRAMMA VERANTWOORDELIJKE ONDERNEMING:

Eisai Inc.
300 Tice Boulevard
Woodcliff Lake,
New Jersey 07677
VS

Eisai Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire
AL10 9SN VK

Inleiding:

Dit patiënteninformatieblad is een onderdeel van het proces voor toestemming na ontvangst van informatie voor een programma voor gebruik in schrijnende gevallen. In een programma voor gebruik in schrijnende gevallen is het mogelijk een niet goedgekeurd geneesmiddel te gebruiken voor het behandelen van een patiënt met een chronische, ernstig slopende of levensbedreigende ziekte of aandoening, die naar de mening van de behandelende arts niet op bevredigende wijze kan worden behandeld door een op dit moment goedgekeurd product in België.

U en uw behandelende arts overwegen uw deelname in een programma voor gebruik in schrijnende gevallen voor het niet goedgekeurde geneesmiddel onder de naam 'lenvatinib'. Dit patiënteninformatieblad geeft informatie waarmee u kunt beslissen of u aan dit programma wilt deelnemen. Als u vragen heeft over het programma, vraag het dan uw behandelende arts en zorg dat u voor u duidelijke antwoorden krijgt. U kunt uw deelname ook bespreken met uw gezin, vrienden en de behandelende arts van uw gezin. Alvorens in te stemmen met uw deelname, is het belangrijk dat u begrijpt waarom het programma wordt uitgevoerd en wat het zal inhouden. Zodra u weet wat het inhoudt en al uw vragen zijn beantwoord, moet u het aan het einde van dit document aangehechte 'Formulier voor patiënten voor toestemming na ontvangst van informatie' ondertekenen als u wilt deelnemen. U zult een kopie van dit informatieblad voor patiënten en het formulier voor toestemming na ontvangst van informatie ontvangen om te bewaren. Door deel te nemen aan dit programma of door het ondertekenen van het formulier voor toestemming na ontvangst van informatie geeft u geen van uw wettelijke rechten op.

Waarom wordt dit programma ter beschikking gesteld?

Dit programma wordt uitgevoerd door een farmaceutische groep die Eisai (“Eisai”) wordt genoemd.

Lenvatinib is een onderzoeksgeneesmiddel dat door Eisai wordt ontwikkeld voor het behandelen van kanker, inclusief radiojodium-refractaire gedifferentieerde schildklierkanker. Het doel van dit programma is het verschaffen van toegang tot lenvatinib voor in aanmerking komende patiënten die geen andere behandelingsopties hebben in landen waar lenvatinib nog niet is goedgekeurd voor commerciële beschikbaarheid, zoals in België.

Wat is de status van het bij dit programma betrokken geneesmiddel?

Lenvatinib is een “niet goedgekeurd” geneesmiddel. “Niet goedgekeurd” betekent dat het geneesmiddel nog niet is goedgekeurd door de bevoegde instantie, in dit geval het Europees Geneesmiddelenbureau. Een aanvraag voor toestemming voor het in de handel brengen van lenvatinib werd in augustus 2014 bij het Europees Geneesmiddelenbureau ingediend en dus is de aanvraag in behandeling.

Waarom word ik overwogen voor deelname aan dit programma?

U wordt overwogen voor deelname aan dit programma omdat u bent gediagnosticeerd met radiojodium-refractaire gedifferentieerde schildklierkanker, die eerder is behandeld met een radiojodium en andere in de handel verkrijgbare behandeling(en), maar uw schildklierkanker heeft niet gereageerd op behandeling, is teruggekomen of is ondanks behandeling verergerd. U wordt gezien als een patiënt voor wie geen andere bevredigende behandeling bestaat in België en die naar de mening en het klinische oordeel van uw behandelende arts baat zou kunnen hebben bij behandeling met lenvatinib.

Het is echter niet bekend of lenvatinib een effect zal hebben op uw schildklierkanker in vergelijking met wat met andere behandelingen normaal wordt verwacht voor schildklierkanker.

Hoe lang zal het programma duren?

Dit programma zal worden voortgezet tot lenvatinib in de handel verkrijgbaar is in België, tenzij (i) het programma wordt gestopt door de Belgische Minister van sociale zaken en volksgezondheid of het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten of (ii) het programma afloopt voordat lenvatinib in de handel verkrijgbaar is in België (de Belgische overheid zal de duur van het programma bepalen).

Hoe lang zal ik deelnemen aan het programma?

Als u bereid bent om deel te nemen aan dit programma en u voldoet aan alle vereisten voor deelname aan het programma, zult u aan het programma deelnemen tenzij:

- 1) uw ziekte vererbert
- 2) u onacceptabele bijwerkingen heeft
- 3) u besluit dat u lenvatinib niet langer wilt innemen of wilt deelnemen aan dit programma

- 4) het programma om ongeacht welke reden wordt gestopt door de Belgische Minister van sociale zaken en volksgezondheid of door het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
- 5) lenvatinib is goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau en in België in de handel verkrijgbaar is
- 6) de behandelende arts van mening is dat het voor u beter is dat u niet langer deelneemt aan het programma
- 7) u zich niet aan de door de behandelende arts gegeven instructies houdt
- 8) u zwanger raakt
- 9) u andere medische aandoeningen heeft die doorgaan met lenvatinib onmogelijk maken

De bovengenoemde redenen kunnen een einde maken aan uw deelname aan het programma zelfs als u wilt doorgaan.

Als u op het moment waarop het programma wordt gestopt lenvatinib nog steeds ontvangt als een niet goedgekeurd geneesmiddel, zal men u behandelingsopties aanbieden waardoor u kunt doorgaan met de behandeling.

Behandelingsdosis

De aanvangsdosis van lenvatinib van 24 mg/dag voor de behandeling van radiojodium-refractaire gedifferentieerde schildklierkanker is bepaald op basis van de resultaten uit eerdere klinische onderzoeken met lenvatinib. De aanvangsdosis heeft aangetoonde positieve resultaten in dit type kanker met een redelijk hoog, maar beheersbaar aantal bijwerkingen. De meeste patiënten op deze dosis hadden als gevolg van toxiciteit echter dosisverlagingen nodig en eindigden met een veel lagere dagelijkse dosis.

Wat als ik besluit niet deel te nemen of te stoppen met deelname aan dit programma

Deelname aan dit programma is vrijwillig. U kunt ervoor kiezen niet mee te doen. Als u ervoor kiest om deel te nemen aan dit programma, kunt u te allen tijde van gedachten veranderen. Als u niet wilt deelnemen aan het programma of besluit niet meer deel te nemen aan het programma, zal uw relatie met het programmapersoneel niet veranderen en zult u er geen nadeel door ondervinden. U zult geen voordelen verliezen waaronder gezondheidszorgdiensten waarop u anders recht zou hebben.

Wat gebeurt er als ik instem met deelname aan dit programma?

Om te weten te komen of u kunt deelnemen aan dit programma en nadat u dit formulier voor patiënten voor toestemming na ontvangst van informatie heeft getekend, doorloopt u een screeningproces. In dit proces, zal u worden gevraagd naar uw algemene gezondheid en uw medische voorgeschiedenis. U kunt tests en procedures ondergaan die worden uitgevoerd om te bepalen of u in aanmerking komt voor deelname aan dit programma. Dergelijke beoordelingen kunnen omvatten:

- Beoordeling van uw vermogen dagelijkse activiteiten uit te voeren
- Elektrocardiogram (ECG) - Een ECG registreert het ritme en de elektrische activiteit van uw hart. Er wordt een aantal elektroden (kleine kleefpleisters) op uw armen, benen en

borst geplakt. De elektroden worden aangesloten op een machine die de elektrische signalen van elke hartslag registreert en controleert hoe uw hart werkt

- Bloedonderzoeken:
 - Chemie en hematologie (inclusief onderzoeken voor het bepalen van het stollingsvermogen van uw bloed)
 - Urine- of bloedzwangerschapstest (als u een vrouw bent die zwanger kan raken). Vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben om deel te nemen aan dit programma
- Urinetests om te controleren of er eiwit of suiker in uw urine zit
- Vitale lichaamsfuncties: bloeddruk, hartslag, ademhalingsfrequentie, temperatuur, gewicht en lengte
- (Een) lichamelijk(e) onderzoek(en) ondergaan
- CT scan(s) en/of MRI('s) die uw behandelende arts routinematig voorschrijft voor het controleren van patiënten met uw ziekte en hoe uw ziekte reageert op behandeling. Deze kunnen CT scan(s) en/of MRI('s), van hersenen, nek, borst, buik en bekken omvatten.
- U zult ook worden gevraagd naar andere geneesmiddelen die u gebruikt

Uw behandelende arts zal u aanvullende informatie geven.

Zodra al uw vragen zijn beantwoord en u van mening bent dat u begrijpt wat dit programma inhoudt, dient u het formulier voor de patiënt voor toestemming na ontvangst van informatie te tekenen.

Programmaprocedures en schema

U zult 24 mg lenvatinib eenmaal daags oraal (via de mond), elke dag voor zolang u deelneemt aan het programma en er baat bij heeft, innemen. Lenvatinib wordt geleverd in capsulesterkten van 10 mg en 4 mg en is verpakt met 30 capsules/fles. Voor de dosis van 24 mg, dient u twee capsules van 10 mg en één capsule van 4 mg te nemen voor een totaal van eenmaal daags 24 mg.

Als u tijdens het programma bijwerkingen ondervindt, kan de dosis tijdelijk gestopt en/of verminderd worden of zou behandeling met lenvatinib kunnen worden gestopt. Het programmapersoneel zal u voldoende voorraad van lenvatinib geven voor ongeveer een maand. Aan het begin van elke cyclus (28 dagen, zie hieronder), zult u alle ongebruikte capsules en flessen terugbrengen naar het ziekenhuis waar u onder dit programma wordt behandeld (het “programmacentrum”). Lenvatinib dient elke dag op dezelfde tijd te worden ingenomen, bij voorkeur in de ochtend met of zonder voedsel. Als u na het innemen van uw dosis braakt, dient u pas de volgende dag een volgende dosis te nemen en de dosis op hetzelfde tijdstip waarop u het normaal zou doen in te nemen. Het programmapersoneel zal u aanvullende doseringsinformatie geven.

In dit programma duurt elke behandelings-“cyclus” 28 dagen.

Tijdens het programma zult u veiligheidsbeoordelingen ondergaan conform de standaard procedures van uw behandelende arts. Dergelijke beoordelingen kunnen omvatten:

- Urinetests om te controleren of er eiwit of suiker in uw urine zit

- Vitale lichaamsfuncties: bloeddruk, hartslag, temperatuur, ademhalingsfrequentie en gewicht
- Lichamelijk(e) onderzoek(en)
- U zult ook worden gevraagd naar andere geneesmiddelen die u neemt en of u bijwerkingen ondervindt van lenvatinib
- CT/MRI-scans worden ongeveer elke 12 weken uitgevoerd conform de standaard procedures van uw behandelende arts.
- Wanneer u tijdens het programma bijwerkingen ondervindt, moet u mogelijk vaker terugkomen naar het programmacentrum tot de bijwerkingen verdwijnen en is bepaald dat het u veilig kunt doorgaan in het programma.

Aanvullende tests

- 24-uurs urine-eiwittests – voor patiënten bij wie hoge eiwitpiegels zijn ontdekt bij de urinetests (Zie het deel “Wat zijn de mogelijke risico's en ongemakken als ik deelneem aan dit programma?”) er zal gedurende 24 uur urine worden verzameld (u zult alle gedurende deze periode uitgescheiden urine verzamelen in een container die het programmapersoneel u heeft gegeven) om de hoeveelheid eiwit te bepalen die door de nieren is uitgescheiden in de urine. De resultaten van deze test zal helpen bij de begeleiding van uw behandeling. Wanneer de resultaten van deze test aantonen dat u hoge eiwitpiegels in uw urine heeft, kan uw behandeling met lenvatinib tijdelijk worden gestopt en/of de dosis worden verminderd.

Wat zijn mijn verantwoordelijkheden terwijl ik deelneem aan het programma?

U moet eerlijk en volledig zijn in het geven van uw medische voorgeschiedenis. Deze geschiedenis omvat ook geneesmiddelen die u heeft genomen of die u nu neemt. Het omvat ook andere klinische researchonderzoeken waaraan u heeft deelgenomen of waaraan u ten tijde van uw deelname aan het programma deelneemt.

Het is belangrijk dat u de instructies van de behandelende arts en het programmapersoneel volgt. Het is belangrijk dat u naar al uw geplande programmabezoeken komt. Het is ook belangrijk dat u het schema volgt bij het innemen van lenvatinib.

Het is belangrijk dat u tijdens het programma de behandelende arts en/of het programmapersoneel vertelt over alle veranderingen in hoe u zich voelt. U dient hen te vertellen over dergelijke veranderingen, ook als u niet denkt dat de veranderingen verband houden met het programma. Dit kan mentale of emotionele veranderingen omvatten. U zult tijdens het programma worden gecontroleerd op bijwerkingen. U zult ook worden gecontroleerd op andere letsels of ziekten die tijdens uw deelname aan het programma kunnen optreden.

Tijdens het programma kunt u bepaalde geneesmiddelen niet innemen. Dit kunnen zowel voedingsmiddelen als supplementen zijn. Voordat u naast lenvatinib andere geneesmiddelen inneemt moet u dit eerst aan de behandelende arts vragen. Deze geneesmiddelen kunnen door een behandelende arts voorgeschreven geneesmiddelen zijn. Het zouden ook andere geneesmiddelen kunnen zijn zoals geneesmiddelen tegen allergie, middelen tegen hoesten en verkoudheid en pijnstillers. Het kunnen ook vitaminen, kruiden en mineralen zijn.

Alleen u, de deelnemer aan het programma, kan lenvatinib nemen. Eisai heeft een verantwoordelijkheid zeker te stellen dat elk geneesmiddel wordt verantwoord, daarom

moeten alle niet gebruikte flessen en capsules met lenvatinib worden teruggegeven aan de behandelende arts. Dit omvat alle lege flessen van lenvatinib.

Wat zijn de mogelijke risico's en ongemakken als ik ervoor kies deel te nemen aan dit programma?

In elk programma voor gebruik in schrijnende gevallen kunnen zich zowel verwachte als onverwachte bijwerkingen, complicaties en/of letsel voordoen. Dergelijke reacties, die ernstig letsel of de dood tot gevolg kunnen hebben, kunnen zich buiten uw eigen schuld, die van het programmapersoneel of Eisai voordoen.

Lenvatinib is een niet goedgekeurd geneesmiddel (een behandeling die nog niet is goedgekeurd door de bevoegde regelgevende instanties) dat in klinische onderzoeken aan een beperkt aantal proefpersonen is gegeven (het bijwerkingenprofiel ervan is gebaseerd op gebruik bij 1108 proefpersonen vanaf 4 augustus 2014). Het is niet mogelijk alle risico's en alle ongewenste effecten die zich kunnen voordoen als u lenvatinib ontvangt te voorspellen. Het is mogelijk dat nieuwe bijwerkingen die hier niet worden beschreven in dit programma kunnen optreden. De hieronder beschreven bijwerkingen zijn gebaseerd op de vanaf 4 augustus 2014 bij Eisai bekende informatie.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen veroorzaken, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen met dit geneesmiddel.

Informeert onmiddellijk uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt - u heeft mogelijk urgente medische behandeling nodig:

- een dof of zwak gevoel aan één kant van het lichaam, zware hoofdpijn, aanval, verwardheid, problemen met praten, veranderingen in het gezichtsvermogen of duizelig zijn - dit kunnen symptomen van een beroerte zijn, een bloeding in uw hersenen of het effect op uw hersenen van een sterke verhoging van de bloeddruk.
- pijn of druk op de borst, pijn in uw armen, rug, nek of kaak, kortademig zijn, snelle of onregelmatige hartslag, hoesten, blauwige kleur van de lippen of vingers, zeer moe zijn – dit kunnen symptomen van een hartprobleem of een bloedprop in uw long zijn.
- hevige pijn in uw buik - dit kan het gevolg zijn van een opening in de wand van uw darm of een fistel (een opening in uw darm die via een buisachtige doorgang naar een ander deel van uw lichaam of huid verbindt).
- zwarte, teerachtige ontlasting, mogelijk met bloed, of bloed ophoesten - dit kunnen symptomen van bloeding in uw lichaam zijn.
- diarree, misselijk zijn en braken - dit zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen die ernstig kunnen worden als u hierdoor uitgedroogd raakt, wat kan leiden tot nierfalen. Uw arts kan u een geneesmiddel geven om deze bijwerkingen te verminderen.

Verwittigt uw arts onmiddellijk als u één van hierboven vermelde bijwerkingen ervaart.

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak: kan bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen

- hoge en lage bloeddruk
- verlies van eetlust of gewichtsverlies

- misselijk zijn en braken, verstopping, diarree, buikpijn, indigestie
- zich zeer moe of zwak voelen
- hoesten of hese stem
- zwellen van de benen
- huiduitslag
- droge, pijnlijke of ontstoken mond, vreemde smaak
- zwelling en ontsteking van de gewrichten; en stijve spieren, botten en gewrichten
- duizelig zijn
- haaruitval
- neusbloedingen
- slaapproblemen
- veranderingen in urinetests voor eiwit (hoog) en moeilijk plassen of pijn bij het plassen
- pijn – spier-, gewrichtspijn, pijn in handen en voeten, hoofdpijn, rugpijn
- veranderingen in resultaten van bloedonderzoek naar kaliumspiegels (laag) en calciumspiegels (laag)
- bloeditstorting en problemen met wondgenezing - tekenen van laag aantal bloedplaatjes in het bloed

Vaak: kan bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen

- verlies van lichaamsvocht (uitdroging)
- hartkloppingen
- droge huid, verdikking en jeuken van de huid
- opgeblazen gevoel of gas in de darm
- traag werkende schildklier
- hartproblemen of bloedproppen in de longen (problemen met ademen, pijn op de borst) of andere organen
- bloed in de urine, vaker naar de WC moeten (nierfalen)
- bloedend tandvlees, bloeding uit de vagina of bloed ophoesten
- zich onwel voelen
- beroerte
- anale fistels
- veranderingen in resultaten van bloedonderzoek voor de lever, nier, witte bloedcellen (laag), bloednatrium en -magnesium (laag) en schildklier-stimulerend hormoon (hoog)

Soms: kan bij maximaal 1 op de 100 mensen voorkomen

- pijnlijke infectie of irritatie bij de anus
- miniberoerte
- leverbeschadiging

Uw bloeddruk zal regelmatig worden gecontroleerd tijdens het programma. Als u tijdens het programma hoge bloeddruk ontwikkelt, zal men u vragen een bloeddrukverlagend geneesmiddel te nemen. Als u al een bloeddrukverlagend geneesmiddel gebruikt, kan uw behandelende arts de dosis van dit geneesmiddel verhogen of kunt u een ander type bloeddrukverlagend geneesmiddel ontvangen. Als u hoge bloeddruk heeft, zal de behandelende arts uw bloeddruk indien nodig vaker controleren.

Tijdens het programma zal uw urine regelmatig worden getest op de aanwezigheid van eiwit. Als er eiwit wordt ontdekt in uw urine, moet u mogelijk elke twee weken of vaker naar het

programmacentrum terugkomen voor urinetests. Wanneer de hoeveelheid eiwit in uw urine toeneemt of hoog lijkt te zijn, zal de programmaverpleegkundige u vragen al uw urine gedurende een periode van 24 uur in een container te bewaren om te controleren hoeveel eiwit er gedurende één dag in uw urine wordt uitgescheiden.

Bovendien zullen de resultaten van uw bloedonderzoeken worden gecontroleerd op symptomen van leverbeschadiging. Bij het optreden van ernstige bijwerkingen moet u uw behandelende arts mogelijk vaker bezoeken voor ondersteunende zorg en nauwlettende controle van uw symptomen. Een niet-gelicenseerd geneesmiddel kan onderbroken of permanent gestopt worden.

Wanneer in de loop van het programma nieuwe informatie over lenvatinib wordt ontdekt die van invloed kan zijn op de veiligheid of uw bereidheid om deel te nemen aan het programma, zult u door de behandelende arts worden geïnformeerd. Het is mogelijk dat u bijwerkingen van lenvatinib kunt ondervinden waarvan niemand iets weet. U dient medische hulp in te roepen en contact op te nemen met uw behandelende arts of verpleegkundige als u tijdens het programma een van deze of enige andere bijwerkingen ervaart. Het is belangrijk dat u de behandelende arts of verpleegkundige informeert over symptomen die u ondervindt, daar zij mogelijk geneesmiddelen kunnen voorschrijven voor de behandeling hiervan. Vertel hen als u problemen heeft met uw gezondheid of hoe u zich voelt tijdens het programma, ook als u niet zeker bent of deze in verband staan met lenvatinib.

Risico's voor zwangere vrouwen

De effecten van lenvatinib op het ongeboren kind zijn op dit moment niet bekend. Laboratoriumonderzoeken geven aan dat lenvatinib, evenals andere antikankergeneesmiddelen, schadelijk kan zijn voor een ongeboren kind; het is daarom belangrijk dat u maatregelen neemt om zwangerschap te vermijden tijdens deelname aan het programma. Het is niet bekend of lenvatinib wordt uitgescheiden in moedermelk. Daarom kunt u, als u van plan bent uw kind borstvoeding geven, niet deelnemen aan dit programma.

Als u een vrouw bent en u zwanger kunt raken, zal bij aanvang van het programma een zwangerschapstest worden uitgevoerd en moet u bevestigen dat u binnen 30 dagen vóór aanvang van het programma geen onbeschermd gemeenschap heeft gehad. Als u zwanger kunt raken, moet u bereid zijn tijdens de gehele programmaperiode en gedurende 30 dagen nadat uw behandeling met lenvatinib is gestopt een zeer effectieve contraceptiemethode te gebruiken. Voorbeelden van zeer effectieve contraceptiemethoden zijn: volledige onthouding, een spiraaltje (IUD) of intra-uterien systeem (IUS), een dubbele barrièremethode (condoom en pessarium met spermicide schuim, gel, crème enz.), hormonale contraceptiva zoals een oraal contraceptivum of een contraceptief implantaat of een partner die een vasectomie heeft ondergaan met een onmeetbaar zaadniveau in het sperma. Als u hormonale contraceptiva gebruikt moet u gedurende ten minste 4 weken op een stabiele dosis van hetzelfde product hebben gestaan voordat u het programmageneesmiddel neemt en moet u gedurende de volledige programmaperiode en gedurende 30 dagen na het stoppen met lenvatinib hetzelfde contraceptivum blijven gebruiken. Als u op dit moment niet seksueel actief bent, moet u bereid zijn op de hierboven beschreven wijze een dubbele barrière contraceptiemethode te gebruiken als u tijdens het programma seksueel actief wordt.

Als u niet zwanger kunt raken zult u vrijgesteld zijn van deze contraceptievereisten, d.w.z.:

- Vrouwen die ten minste één maand voor aanvang van het programma een hysterectomie (baarmoeder verwijderd), bilaterale oöforectomie (beide eierstokken verwijderd), bilaterale tubaligatie (eileiders afgebonden) hebben ondergaan en documentatie hierover kunnen tonen.
- Postmenopauzale vrouwen in de daarbij passende leeftijdsgroep die hun laatste menstruatie meer dan een jaar vóór aanvang van de programmabehandeling hebben gehad.

Als u een man bent met een partner die zwanger kan raken, moeten u en/of uw partner een zeer effectieve contraceptiemethode gebruiken zoals hierboven wordt beschreven, vanaf ten minste de eerste dag van de laatste normale menstruatie van uw partner, gedurende de gehele programmaperiode en gedurende ten minste 30 dagen na het stoppen met de behandeling met lenvatinib. Personen met partners die hormonale contraceptiva gebruiken moeten ook een extra goedgekeurde contraceptiemethode gebruiken.

Als u of uw partner tijdens het programma zwanger raakt, kunnen er voor zowel u als uw ongeboren kind risico's zijn, en deze risico's zijn niet bekend. Daarom, als u denkt dat u mogelijk zwanger bent, moet u de behandelende arts onmiddellijk verwittigen.

Wat zijn de andere mogelijke risico's en ongemakken?

Bloedafname: Plaatselijke pijn, bloeduitstorting, bloeding, vorming van een bloedprop en, in zeldzame gevallen, kan er infectie optreden rond de plek waar bloed werd afgenomen. Er is ook een mogelijkheid van duizeligheid of flauwvallen terwijl uw bloed wordt afgenomen.

Blootstelling aan straling: Het aantal CT-scans die u tijdens dit programma nodig zult hebben (ten minste elke 12 weken) zal niet meer zijn dan u normaal zou hebben als u niet zou deelnemen aan dit programma. Als u gedurende één jaar zou deelnemen aan dit programma, zou de totale hoeveelheid straling als gevolg van deze CT-scans overeen komen met een waarde van ongeveer 40-50 jaar natuurlijke achtergrondstraling. Bij blootstelling aan straling bestaat een risico van de ontwikkeling van een tweede kanker en u dient dit risico te bespreken met uw behandelende arts.

Elektrocardiogram (ECG): Het ECG is een plaatje van de elektrische werking van het hart. Tijdens deze procedure moet u een paar minuten stil liggen zodat elektroden op uw borst kunnen worden bevestigd. De elektroden kunnen enig ongemak veroorzaken wanneer zij aangebracht op en van uw huid verwijderd worden. Als u een man bent en borsthaar heeft, moet het mogelijk afgeschoren worden van de plekken waar de elektroden zullen worden geplaatst.

Geneesmiddelen: Voordat u tijdens deelname aan dit programma zonder voorschrift verkrijgbare geneesmiddelen, kruidenmiddelen, vitaminen of voedsel supplementen of enige andere types speciale producten voor uw gezondheid neemt, verzoeken wij u dit te bespreken met de behandelende arts die u zal vertellen of het goed is te starten of door te gaan met het nemen van deze geneesmiddelen. U dient ook met de behandelende arts te praten voordat u andere geneesmiddelen neemt die u mogelijk door andere behandelende artsen zijn voorgeschreven. Dit dient om zeker te stellen dat er geen schadelijke wisselwerkingen zijn tussen lenvatinib en andere door u gebruikte geneesmiddelen. Uw behandelende arts moet deze mogelijk veranderen of stoppen voor de duur van het programma.

Wat zijn de mogelijke voordelen als ik deelneem aan dit programma?

Deelname aan dit programma voor gebruik in schrijvende gevallen biedt u mogelijk geen enkel voordeel. Het niet goedgekeurde geneesmiddel, lenvatinib, zal u mogelijk niet helpen. Uw conditie kan verbeteren, verslechteren of gelijk blijven. Uw deelname kan echter meer informatie geven over de veiligheid van lenvatinib en/of radiojodium-refractaire gedifferentieerde schildklierkanker.

Zal ik een vergoeding ontvangen?

In dit programma zal lenvatinib voor de duur van het programma kosteloos worden verstrekt. U zult geen enkele vorm van vergoeding ontvangen voor uw deelname aan het programma.

Zullen er voor mij kosten zijn verbonden aan deelname aan dit programma?

U zult niet hoeven betalen voor deelname aan dit programma.

Alle andere vereiste medische interventies, onderzoeken en geneesmiddelen zullen op de gebruikelijke wijze en onder de van toepassing zijnde vergoedingscriteria door u of uw ziektekostenverzekering worden gedekt.

Als u vragen heeft over medische en ziekenhuiskosten, ziektekostenverzekering of onkosten in verband met het programma, verzoeken wij u deze te bespreken met de behandelende arts en uw verzekeringsmaatschappij. Neem in uw gesprek de kosten van het behandelen van bijwerkingen mee als dat nodig is. Anders heeft u mogelijk onverwachte kosten als gevolg van deelname aan dit programma.

Is er iets anders dat ik kan doen voor mijn aandoening?

U kunt ervoor kiezen niet deel te nemen aan dit programma. De behandelende arts zal andere opties voor uw kanker met u bespreken.

Hoe kom ik te weten of er nieuwe informatie is die van invloed kan zijn op mijn wens om door te gaan in dit programma voor gebruik in schrijvende gevallen?

U zult worden geïnformeerd over nieuwe informatie die tijdens dit programma of enig ander programma waarin lenvatinib wordt gebruikt bekend wordt waardoor u mogelijk van gedachten verandert over deelname aan dit programma. Uw behandelende arts zal u de nieuwe informatie uitleggen en u helpen bij de beslissing of u onder dit programma wilt doorgaan met de behandeling met lenvatinib. In het geval dat u toch besluit onder dit programma door te gaan met de behandeling met lenvatinib, zal u worden gevraagd een nieuwe, herziene versie van het formulier voor toestemming na ontvangst van informatie te ondertekenen. Als u besluit te stoppen met deelname aan het programma of uw behandelende arts besluit dat het op basis van de nieuwe informatie (hij zal u vertellen wat zijn redenen zijn) in uw belang is te stoppen met deelname aan dit programma), zal uw behandelende arts ervoor zorgen dat u de best mogelijke medische zorg blijft ontvangen.

Wat als ik wil stoppen met deelname aan het programma?

U kunt uw deelname aan het programma te allen tijde stoppen door de behandelende arts te verwittigen. U wordt geadviseerd een mogelijke beëindiging van uw deelname aan dit programma met uw behandelende arts te bespreken. Als u uw deelname aan het programma beëindigt, zal dit niet van invloed zijn op uw verdere medische zorg.

Als u wilt stoppen met het ontvangen van de programmamedicatie en de uitvoering van tests voor het programma, maar er toch mee instemt dat men u blijft volgen als hulpmiddel bij het controleren van uw gezondheid en aandoening, verwittig dan de behandelende arts of het programmapersoneel. De behandelende arts of het programmapersoneel kan u nog wat aanvullende vragen stellen. Deze vragen kunnen de redenen waarom u uw deelname aan het programma wilt beëindigen betreffen. Als u, of de behandelende arts, besluit u terug te trekken uit het programma, zal men u vragen alle ongebruikte capsules en flessen met lenvatinib terug te brengen. Men zal u ook vragen terug te komen voor follow-up bezoeken om uw gezondheid en aandoening te helpen controleren. Het is mogelijk dat het programmapersoneel daarna regelmatig contact met u opneemt.

Als u besluit uw deelname aan het programma te beëindigen en verder niet onder controle wilt blijven voor uw gezondheid en aandoening, moet u de behandelende arts schriftelijk verwittigen dat u niet wilt dat (verdere) informatie wordt verzameld over eventuele bijwerkingen die u ondervindt (heeft ondervonden). Zelfs wanneer u toestemming heeft gegeven voor het verzamelen van deze informatie, en dit vervolgens niet meer wilt, kan de reeds over u verzamelde informatie nog steeds worden gebruikt. Dit zal helpen de betrouwbaarheid van het programma te handhaven.

Andere bevoegde partijen, waaronder Eisai, haar consultants, contractanten en agenten kunnen die informatie blijven gebruiken. Bovendien dienen Eisai en/of de behandelende arts door te gaan met het rapporteren van alle resultaten van het programma in verband met de veiligheid van lenvatinib aan de bevoegde regelgevende instantie.

Wat gebeurt er als ik letsel oploop tijdens het programma?

Als u deelneemt aan dit programma, kunt u worden blootgesteld aan bepaalde risico's op letsel en/of ziekte naast die, die verband houden met uw bestaande aandoening ten tijde van uw deelname aan het programma. Raadpleeg het deel getiteld "Wat zijn de mogelijke risico's en ongemakken als ik ervoor kies deel te nemen aan dit programma?".

Als u gewond bent of ziek wordt als gevolg van deelname aan het programma, dient u te regelen dat uw behandelende arts onmiddellijk wordt verwittigd zodat uw behandelende arts de medische hulpbronnen kan identificeren die mogelijk beschikbaar zijn voor u en om u te helpen passende medische zorg te verkrijgen. De kosten voor deze zorg zullen u of uw derde betalende partij (bijv. uw ziektekostenverzekering) op de gebruikelijke wijze en conform van toepassing zijnde wetten in rekening worden gebracht.

Aanvullende informatie met betrekking tot medische behandeling voor programma-gerelateerde letsels is verkrijgbaar bij uw behandelende arts of ander geautoriseerd personeel.

Eisai heeft geen plannen voor het betalen van een vergoeding voor letsels of ziekten die u kunt oplopen als gevolg van uw deelname aan dit programma. Eisai zal u geen vergoeding geven voor verlies van inkomsten.

U GEEFT GEEN VAN UW WETTELIJKE RECHTEN ALS DEELNEMER AAN EEN PROGRAMMA OF UW RECHTEN OM EEN CLAIM IN TE DIENEN VIA HET WETTELIJKE SYSTEEM OP DOOR HET TEKENEN VAN HET FORMULIER VOOR TOESTEMMING NA ONTVANGST VAN INFORMATIE.

Welke (persoonlijke) informatie zal er worden verzameld en zal mijn informatie vertrouwelijk worden gehouden?

In het programma zal bepaalde persoonlijke informatie worden verzameld (inclusief, ten minste, uw initialen, uw unieke referentienummer, uw geslacht, uw leeftijd en/of geboortedatum, uw gewicht, uw lengte en het land waarin u woont) en worden verwerkt conform de van toepassing zijnde wetten met betrekking tot gegevensbescherming.

Bovendien, en alleen als u bereid bent ons deze gegevens te verstrekken, zullen wij u om informatie vragen met betrekking tot de invloed die ons product heeft gehad op uw “kwaliteit van leven” (zoals aan het einde van dit document verder uiteengezet wordt). Deze informatie zal ons helpen het programmaproduct te evalueren en kan (in anonieme of verzamelvorm) bijdragen aan het registratiedossier van het product.

Al uw persoonlijke informatie zal vertrouwelijk worden gehouden voor zover dit vereist is volgens de van toepassing zijnde wet (met name de Wet van 22 augustus 2002 met betrekking tot de rechten van een patiënt). In dit deel wordt uitgelegd hoe voor het programma over u verzamelde informatie zal worden gebruikt. Deze informatie omvat veiligheidsinformatie.

Informatie zal worden verzameld door de behandelende arts en/of het programmapersoneel en zal worden gegeven aan:

- Eisai en haar aangesloten ondernemingen
- Eisai's consultants die Eisai helpen bij de uitvoering van dit programma, inclusief contractresearchorganisaties en laboratoria
- de relevante ethische commissie (die helpt bij het controleren of de rechten van de deelnemers aan het programma worden gerespecteerd en of het programma op een veilige en ethische wijze wordt uitgevoerd).

Eisai kan uw programma-informatie ook aan de competente regelgevende autoriteit geven. Eisai kan uw programma-informatie ook aan andere overheidsinstanties geven. Deze instanties kunnen zich in andere landen bevinden. Dit kan een deel van het proces zijn om te proberen het niet-goedgekeurde geneesmiddel te laten goedkeuren door de competente regelgevende instantie en/of buitenlandse overheidsinstanties. Programmadossiers moeten mogelijk “gefotokopieerd” worden. Programmadossiers kunnen door Eisai worden verzameld. Programmadossiers kunnen worden verzameld door de competente regelgevende instantie. Zij kunnen door de onafhankelijke ethische commissie worden verzameld.

In een medische noodsituatie kan uw programma-informatie aan uw arts en personeel van de afdeling spoedeisende hulp worden gegeven. Uw volledige geheimhouding kan niet worden beloofd. Dit is in verband met de noodzaak al deze partijen informatie te geven. Uw vertrouwelijkheid zal echter worden beschermd voor zover is vereist volgens van toepassing zijnde wetten en voorschriften.

Bovendien zijn wij wettelijk verplicht uw contactgegevens en de contactgegevens van uw behandelende arts, evenals een kopie van uw getekende toestemmingsformulier in een centraal register te bewaren. Met dit centrale register kan de competente regelgevende instantie de prestatie van het programma controleren en volgbaarheid van de producten zeker stellen.

De wet schrijft bovendien voor dat Eisai een database van gerapporteerde vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen bijhoudt. Deze gegevens zullen in gecodeerde vorm worden bewaard. Deze gegevens zullen helpen bij de evaluatie van de veiligheid van het product en kunnen ook worden doorgegeven aan de competente regelgevende instantie evenals de competente vergoedingsautoriteit.

U heeft het recht om een kopie van uw persoonlijke gegevens te vragen en uw incorrecte persoonlijke gegevens te laten rectificeren. Wij willen erop wijzen dat toegang tot gegevens met betrekking tot gezondheid alleen kan worden gegeven door tussenkomst van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Wie heeft het programma voor gebruik in schrijnende gevallen beoordeeld?

Dit programma voor gebruik in schrijnende gevallen is beoordeeld door de onafhankelijke ethische commissie van Universitair Ziekenhuizen K.U.L., Leuven. Deze commissie heeft met name het patiënteninformatieblad en het formulier voor toestemming na ontvangst van informatie beoordeeld, de doelen en het voorgestelde verloop van de behandeling bekeken en een positief advies gegeven voor het laten plaatsvinden van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen.

Met wie kan ik contact opnemen over dit programma over mijn rechten als deelnemer aan dit programma of wanneer ik vragen heb?

U kunt contact opnemen met dokter Katelijne Matthys, telefoonnummer +32 (0)497 59 14 93 als u:

- vragen heeft over het programma of uw behandeling met lenvatinib
- een spoedeisende medische behandeling nodig heeft of in het ziekenhuis moet worden opgenomen (zodat de behandelende arts het relevante medische personeel kan informeren over uw deelname aan het programma)
- een bijwerking of letsel in verband met het programma ondervindt

Als u vragen heeft over uw rechten als deelnemer aan het programma, kunt u contact opnemen met de onafhankelijke ethische commissie van Universitair Ziekenhuizen K.U.L., Leuven, telefoonnummer (+ 32) (0)16 34 86 00.

U kunt alle vragen stellen die u mogelijk heeft. Zorg er, om deelname aan dit programma voor gebruik in schrijnende gevallen te overwegen, voor dat al uw vragen naar uw tevredenheid zijn beantwoord. U zult een kopie van dit patiënteninformatieblad ontvangen en u dient hem te bewaren voor uw informatie.

**FORMULIER VOOR DE PATIËNT VOOR TOESTEMMING NA ONTVANGST
VAN INFORMATIE**

NAAM VAN HET PROGRAMMA: Programma voor gebruik in schrijnende gevallen met Lenvatinib voor de behandeling van patiënten met radiojodium-refractaire gedifferentieerde schildklierkanker

VOOR HET PROGRAMMA VERANTWOORDELIJKE ONDERNEMING:

Eisai Inc.
300 Tice Boulevard
Woodcliff Lake,
New Jersey 07677
VS

Eisai Ltd. European Knowledge
Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire
AL10 9SN VK

VERKLARING VAN DE DEELNEMER AAN HET PROGRAMMA

- Mijn behandelende arts heeft een behandeling met harde capsules lenvatinib voorgesteld met het oog op mijn aandoening (radiojodium-refractaire gedifferentieerde schildklierkanker). Hij/zij heeft de behandeling in detail uitgelegd, evenals de consequenties, bijwerkingen en mogelijke risico's die bekend zijn en die verband houden met het geneesmiddel dat ik zal innemen.
- Ik heb de informatie over het programma en andere informatie die in het patiënteninformatieblad (met name de essentiële informatie voor de patiënt) wordt beschreven gelezen en begrepen.
- Ik heb de mogelijkheid gekregen om vragen te stellen, die naar mijn tevredenheid zijn beantwoord.
- Ik begrijp dat ik een kopie van het patiënteninformatieblad en een getekende en gedateerde kopie van dit formulier voor patiënten voor toestemming na ontvangst van informatie zal ontvangen.
- Ik begrijp dat ik door het tekenen van dit formulier voor patiënten voor toestemming na ontvangst van informatie geen afstand heb gedaan van de wettelijke rechten waarop ik anders recht zou hebben als deelnemer aan een programma of als deelnemer aan een programma voor gebruik in schrijnende gevallen.
- Dit formulier voor patiënten voor toestemming na ontvangst van informatie is vrijwillig getekend door mij, vrij van enige dwang. Ik stem in met deelname aan dit programma. Ik ga akkoord met het gebruik en de onthulling van de informatie die tijdens het programma op de in het patiënteninformatieblad beschreven wijze werd verzameld.
- Ik begrijp dat ik vrij kan beslissen niet deel te nemen aan het programma of op enig moment zonder opgave van een reden en zonder nadeel te stoppen met het



programma. Ik begrijp dat een dergelijke weigering of beslissing om te stoppen met het programma geen negatieve invloed zal hebben op mijn medische behandeling.

- Ik begrijp en ga ermee akkoord dat mijn persoonlijke gegevens verzameld zullen moeten worden in het programma, inclusief mijn contactgegevens en rapporten van vermoedelijke onverwachte bijwerkingen. Persoonlijke gegevens zullen worden verwerkt in overeenstemming met de wet van 22 augustus 2002 met betrekking tot de rechten van een patiënt en de wet van 8 december 1992 met betrekking tot de bescherming van vertrouwelijkheid met betrekking tot het verwerken van persoonlijke gegevens.
- Men zal u tijdens of na het programma mogelijk vragen informatie te verschaffen over uw “kwaliteit van leven”. U kunt zelf beslissen of u deze informatie al dan niet wilt verschaffen.

Naam van de deelnemer [blokletters of typen]

Datum

Naam van de getuige/wettelijke vertegenwoordiger:
[Blokletters of typen]

Datum

VERKLARING VAN DE BEHANDELENDE ARTS

Ik, de ondergetekende, verklaar dat de proefpersoon die dit formulier voor de patiënt voor toestemming na ontvangst van informatie ondertekent het programma aan hem/haar door mij volledig en zorgvuldig is uitgelegd en de aard, risico's en mogelijke voordelen, als die er zijn, van zijn/haar deelname aan dit programma redelijk lijkt te begrijpen.

Door: _____
Naam van de behandelende arts [Blokletters of typen]

Datum

INFORMATIE MET BETREKKING TOT KWALITEIT VAN LEVEN
EQ-5D-3L

Men zal u tijdens of na het programma vragen informatie te verschaffen over uw “kwaliteit van leven”. U kunt zelf beslissen of u deze informatie al dan niet wilt verschaffen.

Door het plaatsen van een vinkje in één vakje in elke onderstaande groep, verzoeken wij u aan te geven welke verklaringen het best uw eigen huidige gezondheidstoestand beschrijven.

Mobiliteit

- Ik heb geen problemen met lopen .
- Ik heb enige problemen met lopen .
- Ik ben bedlegerig .

Zelfverzorging

- Ik heb geen problemen met zelfverzorging .
- Ik heb enige problemen met wassen of me aankleden .
- Ik kan mijzelf niet wassen of aankleden .

Gebruikelijke activiteiten (bijv. *werk, studie, huishoudelijk werk, gezins- of vrijetijdsactiviteiten*)

- Ik heb geen problemen met de uitvoering van mijn gebruikelijke activiteiten .
- Ik heb enige problemen met de uitvoering van mijn gebruikelijke activiteiten .
- Ik kan mijn gebruikelijke activiteiten niet uitvoeren .

Pijn/ongemak

- Ik heb geen pijn of ongemak .
- Ik heb matige pijn of ongemak .
- Ik heb buitengewoon ernstige pijn of ongemak .

Angst/depressie

- Ik ben niet angstig of depressief .
- Ik ben matig angstig of depressief .
- Ik ben buitengewoon angstig of depressief .

Om mensen te helpen vertellen hoe goed of slecht een gezondheidstoestand is, hebben wij een schaal getekend (als een soort thermometer) waarop de beste toestand die u zich kunt denken is gemarkeerd als **100** en de slechtste toestand die u zich kunt denken is gemarkeerd als **0**.

Wij willen graag dat u op deze schaal aangeeft hoe goed of slecht uw eigen gezondheid naar uw mening vandaag is. Doe dit door een lijn vanuit het onderstaande vakje te trekken naar het punt op de schaal dat aangeeft hoe goed of slecht uw gezondheidstoestand vandaag is.

**Uw eigen
gezondheidssituatie
vandaag**

**Best Mogelijke
gezondheidssituatie**



**Ergste Voorstelbare
gezondheidssituatie**

FICHE D'INFORMATION DESTINÉE AU PATIENT

NOM DU PROGRAMME : Programme d'usage compassionnel du lenvatinib dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif

LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE RESPONSABLE DU PROGRAMME :

Eisai Inc.
300 Tice Boulevard
Woodcliff Lake,
New Jersey 07677
ÉTATS-UNIS

Eisai Limited
EuropeanKnowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire
AL10 9SN ROYAUME-UNI

Introduction :

Cette fiche d'information destinée au patient fait partie intégrante du processus d'obtention d'un consentement éclairé en vue de la participation dudit patient à un programme d'usage compassionnel. Un programme d'usage compassionnel permet à un médicament non autorisé d'être utilisé pour traiter un patient souffrant d'une maladie chronique, fortement handicapante ou potentiellement mortelle que son médecin ne pense pas pouvoir traiter de manière satisfaisante avec un produit bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché en Belgique.

Votre médecin traitant envisage de vous faire participer à un programme d'usage compassionnel du médicament expérimental appelé « lenvatinib ». Les informations contenues dans la présente fiche d'information destinée au patient visent à vous aider à prendre votre décision concernant votre participation à ce programme. Si vous avez des questions concernant ce programme, posez-les à votre médecin traitant et veillez à obtenir des réponses claires. Vous pouvez également discuter de votre éventuelle participation avec votre famille, vos amis et votre médecin de famille. Avant d'accepter de participer à ce programme, il est important que vous compreniez les raisons pour lesquelles ce programme a été mis en place et ce qu'il implique. Une fois que vous saurez ce qu'implique ce programme et que vous aurez obtenu une réponse claire à toutes vos

questions, vous devrez signer le « Formulaire de consentement éclairé du patient » joint à la fin du présent document si vous décidez de participer. Vous recevrez un exemplaire de la présente Fiche d'information destinée au patient et du Formulaire de consentement éclairé du patient que vous devrez conserver. Vous ne renoncez à aucun de vos droits légaux en acceptant de participer à ce programme ou en signant le formulaire de consentement éclairé.

Pourquoi ce programme a-t-il été créé ?

Ce programme est organisé par un laboratoire pharmaceutique du nom d'Eisai (« Eisai »).

Le lenvatinib est un médicament expérimental actuellement en développement par le laboratoire pharmaceutique Eisai destiné au traitement du cancer, et notamment du cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif. Ce programme a pour but de donner accès au lenvatinib aux patients éligibles ne disposant d'aucune autre option thérapeutique dans les pays où le lenvatinib ne dispose pas encore d'autorisation de mise sur le marché, comme la Belgique.

Quel est le statut du médicament utilisé dans le cadre de ce programme ?

Le lenvatinib est un médicament « non autorisé ». « Non autorisé » signifie que le médicament n'a pas encore été approuvé par l'autorité de régulation compétente (dans le cas présent, l'Agence européenne des médicaments). Un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché concernant le lenvatinib a été déposé auprès de l'Agence européenne des médicaments en août 2014. La demande est actuellement en cours de traitement.

Pourquoi me propose-t-on de participer à ce programme ?

Vous êtes pressenti pour participer à ce programme car vous souffrez d'un cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif déjà traité à l'aide d'iode radioactif ou d'autres médicaments disponibles sur le marché mais qui n'a pas réagi au traitement, ou qui est revenu ou s'est aggravé malgré le traitement. Vous êtes considéré comme un patient pour lequel aucun autre traitement satisfaisant n'existe en Belgique et qui, selon l'avis de votre médecin traitant, pourrait obtenir un effet bénéfique s'il était traité par lenvatinib.

Rien ne garantit toutefois que le lenvatinib aura davantage d'effet sur votre cancer de la thyroïde que les autres médicaments habituellement prescrits pour traiter cette maladie.

Combien de temps le programme durera-t-il ?

Le programme se poursuivra jusqu'à ce que le lenvatinib soit mis sur le marché en Belgique, à moins (i) qu'il ne soit arrêté par le ministère belge des Affaires sociales et de la Santé publique ou par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé ; ou (ii) que la durée du programme fixée par ce ministère ou cette agence n'expire avant que

le lenvatinib ne soit mis sur le marché en Belgique (la durée du programme sera fixée par les autorités belges).

Pendant combien de temps participerai-je au programme ?

Si vous acceptez de rejoindre ce programme et que vous répondez à tous les critères d'inclusion, vous continuerez à suivre le programme à moins que :

- 1) votre maladie ne s'aggrave ;
- 2) vous ne ressentiez des effets secondaires inacceptables ;
- 3) vous décidiez de ne pas continuer à prendre du lenvatinib ou à participer au programme ;
- 4) le programme ne soit arrêté par le ministère belge des Affaires sociales et de la Santé publique ou par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, pour quelque raison que ce soit ;
- 5) l'Agence européenne des médicaments n'accepte la demande d'autorisation de mise sur le marché du lenvatinib et que ce produit ne devienne disponible en Belgique ;
- 6) votre médecin traitant ne pense qu'il vaut mieux pour vous cesser de participer à ce programme ;
- 7) vous ne suiviez pas les instructions fournies par le médecin traitant ;
- 8) vous ne tombiez enceinte ;
- 9) vous ne souffriez d'autres maladies qui vous empêchent de continuer à prendre du lenvatinib.

Les raisons susmentionnées pourront mettre un terme à votre participation au programme, et ce, même si vous souhaitez continuer.

Si vous recevez toujours le lenvatinib en tant que médicament non autorisé au moment de l'arrêt du programme, des options thérapeutiques susceptibles de vous permettre de continuer le traitement vous seront proposées.

Dose de traitement

La dose de départ de 24 mg/jour de lenvatinib indiquée pour le traitement du cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif a été déterminée sur la base des résultats des précédentes études cliniques menées sur le lenvatinib. Cette dose de départ a permis d'obtenir des résultats positifs sur ce type de cancer, malgré un nombre d'effets secondaires assez élevé, mais néanmoins gérable. Toutefois, chez la plupart des patients, la dose quotidienne a dû être considérablement réduite pour des raisons de toxicité.

Que se passera-t-il si je décide de ne pas participer au programme ou de cesser d'y participer ?

La participation à ce programme est basée sur le volontariat. Vous êtes libre de ne pas y participer. Si vous choisissez d'y participer, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment. Si vous ne souhaitez pas participer au programme ou si vous décidez de cesser

d'y participer, vos relations avec le personnel du programme ne changeront pas et vous ne subirez aucune pénalité. Vous continuerez à bénéficier des prestations, et notamment des soins médicaux, auxquels vous pourriez prétendre autrement.

Que se passera-t-il si j'accepte de participer à ce programme ?

Afin de déterminer si vous pouvez participer à ce programme et après que vous ayez signé ce formulaire de consentement éclairé, vous serez soumis à une procédure de sélection. Au cours de cette procédure, des questions vous seront posées concernant votre état de santé général et vos antécédents médicaux. Vous devrez peut-être passer des tests et des examens visant à déterminer si vous remplissez les conditions requises pour pouvoir participer à ce programme. Ces tests et examens pourront inclure :

- Une évaluation de votre capacité à accomplir vos activités quotidiennes
- Un électrocardiogramme (ECG) - Un ECG enregistre les rythmes et l'activité électrique de votre cœur. Un certain nombre d'électrodes (petits tampons autocollants) seront collés sur vos bras, vos jambes et votre poitrine. Les électrodes sont reliées à une machine qui enregistre les signaux électriques transmis par chaque battement cardiaque et surveille le fonctionnement de votre cœur.
- Analyses de sang :
 - Bilans biochimiques et hématologiques (y compris des tests visant à déterminer la capacité de votre sang à coaguler)
 - Test sanguin ou urinaire de grossesse (si vous êtes une femme en âge de procréer)
Les femmes doivent fournir un test de grossesse négatif pour pouvoir participer à ce programme
- Analyses d'urine afin de vérifier la présence éventuelle de protéines ou de sucre dans vos urines
- Constantes vitales : tension artérielle, rythme cardiaque, fréquence respiratoire, température corporelle, poids et taille
- Examen(s) physique(s) complet(s)
- TDM et/ou IRM que votre médecin traitant prescrit habituellement pour surveiller les patients souffrant de votre maladie et la manière dont votre maladie réagit au traitement. Ils pourront inclure une TDM et/ou une IRM cérébrale, du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis.
- Des questions vous seront également posées au sujet des autres médicaments que vous prenez.

Votre médecin traitant vous fournira des informations complémentaires.

Après avoir reçu une réponse à toutes vos questions et dès que vous serez certain d'avoir compris ce qu'implique ce programme, vous devrez signer le formulaire de consentement éclairé du patient.

Protocole et calendrier du programme

Vous prendrez 24 mg de lenvatinib par voie orale une fois par jour, tous les jours pendant toute la durée de votre participation au programme et tant que le médicament aura un effet bénéfique sur votre santé. Le lenvatinib est proposé sous forme de gélules de 10mg et 4 mg, conditionnées en flacons de 30 gélules. Pour atteindre la dose de 24 mg, vous devrez prendre deux gélules de 10 mg et une gélule de 4 mg une fois par jour.

Si, au cours du programme, vous ressentez des effets secondaires, le traitement pourra être temporairement interrompu et/ou la posologie réduite. Il est également possible que vous deviez arrêter définitivement le traitement. Le personnel du programme vous fournira une quantité suffisante de lenvatinib pour environ un mois. Au début de chaque cycle (28 jours, cf. ci-dessous), vous devrez retourner les gélules et flacons inutilisés à l'hôpital dans lequel vous êtes traité dans le cadre de programme (le « site du programme »). Le lenvatinib doit être pris tous les jours à la même heure, de préférence le matin, pendant ou en dehors des repas. Si vous vomissez après avoir pris votre dose, vous devrez attendre le lendemain pour prendre une nouvelle dose à l'heure habituelle. Le personnel du programme vous fournira des informations complémentaires.

Dans ce programme, chaque « cycle » de traitement dure 28 jours.

Au cours de ce programme, vous ferez l'objet de tests visant à évaluer l'innocuité du produit conformément aux procédures standards de votre médecin traitant. Ces tests et examens pourront inclure :

- Analyses d'urine visant à détecter la présence éventuelle de protéines ou de sucre dans vos urines
- Constantes vitales : tension artérielle, rythme cardiaque, température corporelle, fréquence respiratoire et poids
- Examen(s) physique(s)
- Il vous sera également demandé si vous prenez d'autres médicaments et si vous avez ressenti des effets secondaires avec le lenvatinib.
- Une TDM/IRM sera réalisée toutes les 12 semaines conformément aux procédures standards de votre médecin traitant.
- Si vous ressentez des effets secondaires au cours de ce programme, vous devrez revenir sur le site du programme plus souvent jusqu'à ce que les effets secondaires disparaissent et qu'il ait été établi que la poursuite du programme était sans danger pour vous.

Examens supplémentaires

- Protéinurie sur 24 h – les patients chez qui des taux élevés de protéines ont été détectés lors des analyses d'urine (cf. section « Quels sont les malaises et risques potentiels auxquels je m'expose si je choisis de participer à ce programme ? ») devront se soumettre à une analyse d'urine sur 24 heures (vous devrez collecter toutes vos urines pendant cette période dans un récipient qui vous sera fourni par le personnel du programme) afin de déterminer la quantité de protéines excrétée par les reins dans les urines. Les résultats de ce test permettront d'affiner votre traitement.

Si les résultats de ce test révèlent que vous avez des taux élevés de protéines dans les urines, votre traitement par lenvatinib pourra être temporairement interrompu et/ou la posologie réduite.

Quelles sont mes responsabilités en tant que participant à ce programme ?

Vous devez être honnête et exhaustif au moment de nous fournir vos antécédents médicaux. Ces antécédents incluent également tous les médicaments que vous prenez ou avez pris. Ils incluent également les autres études cliniques auxquelles vous avez participé ou participez au moment de votre participation à ce programme.

Il est important que vous respectiez les instructions qui vous sont fournies par le médecin traitant et le personnel du programme. Il est important que vous veniez à chacun des rendez-vous prévus dans le cadre du programme. Il est également important que vous respectiez le planning de prise du lenvatinib.

Il est important que, pendant le programme, vous informiez le médecin traitant et/ou le personnel du programme de toutes les modifications observées dans la manière dont vous vous sentez. Vous devrez leur signaler le moindre changement, même si vous pensez qu'il n'a aucun rapport avec le programme. Il peut s'agir de changements psychiques ou émotionnels. Pendant toute la durée du programme, vous ferez l'objet d'une surveillance visant à détecter les effets secondaires liés au programme. Vous ferez également l'objet d'une surveillance visant à détecter les autres blessures ou maladies susceptibles d'apparaître au cours de votre participation à ce programme.

Vous ne pourrez pas prendre certains médicaments pendant le programme. Il peut s'agir d'aliments ou de compléments alimentaires. Avant de prendre tout autre médicament que le lenvatinib, vous devez d'abord demander l'autorisation au médecin traitant. Ces médicaments peuvent être ceux prescrits par un médecin traitant. Il peut également s'agir d'autres médicaments comme des antiallergiques, des médicaments contre la toux ou le rhume et des analgésiques. Il peut également s'agir de vitamines, de produits de phytothérapie et de minéraux.

Le lenvatinib ne doit être pris que par le participant au programme, c'est-à-dire vous. Eisai est tenue de tenir une comptabilité précise des médicaments. Par conséquent tous les flacons et toutes les gélules de lenvatinib non utilisés devront être ramenés au médecin traitant. Cela comprend les flacons de lenvatinib vides.

Quels sont les malaises et risques potentiels auxquels je m'expose si je choisis de participer à ce programme ?

Tout programme d'usage compassionnel peut s'accompagner d'effets secondaires, de complications et/ou de lésions prévu(e)s ou inattendu(e)s. Ni vous, ni le personnel du programme, ni Eisai ne sont responsables de ces réactions pouvant avoir des conséquences graves, voire mortelles.

Le lenvatinib est un médicament non autorisé (un traitement qui n'a pas encore été approuvé par les autorités de régulation compétentes) administré à un nombre limité de sujets dans le cadre d'études cliniques (son profil d'effets secondaires est basé sur une utilisation chez 1 108 patients au 4 août 2014). Il est impossible de prédire la totalité des risques et effets indésirables que vous risquez de ressentir si vous prenez du lenvatinib. Il est possible que de nouveaux effets secondaires non décrits ici soient découverts au cours de ce programme. Les effets secondaires énumérés ci-dessous sont basés sur les informations dont dispose Eisai au 4 août 2014.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets secondaires, bien que ces derniers ne soient pas ressentis par tous les patients. Les effets secondaires suivants peuvent être observés avec ce médicament.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des effets secondaires suivants – il se peut que vous ayez besoin d'un traitement médical urgent :

- sensation d'engourdissement ou de faiblesse d'un côté de votre corps, forts maux de tête, convulsions, confusion, difficultés d'élocution, troubles de la vision ou sensation de vertige - ces symptômes peuvent indiquer un accident vasculaire cérébral, une hémorragie cérébrale, ou constituer l'effet sur votre cerveau d'une forte augmentation de votre tension artérielle.
- douleur ou pression thoracique, douleurs dans les bras, le dos, le cou ou la mâchoire, essoufflement, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, toux, bleuissement des lèvres ou des doigts, forte sensation de fatigue – ces symptômes peuvent indiquer un problème cardiaque ou la présence d'un caillot sanguin dans vos poumons.
- forte douleur dans l'abdomen – elle peut être due à une perforation de la paroi de vos intestins ou à une fistule (une perforation de votre intestin qui communique au moyen d'un passage semblable à un tube avec une autre partie de votre corps ou votre peau).
- selles noires, poisseuses ou sanguinolentes, ou toux accompagnée de crachats sanguins - ces symptômes peuvent indiquer une hémorragie interne.
- diarrhée, sensation de mal-être - ce sont des effets secondaires très courants qui, s'ils provoquent une déshydratation, peuvent devenir graves et entraîner une insuffisance rénale. Votre médecin peut vous prescrire des médicaments pour atténuer ces effets secondaires.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous constatez l'apparition de l'un des effets secondaires ci-dessus.

Les autres effets secondaires possibles incluent :

Très courants : peuvent affecter plus de 1 personne sur 10

- hypertension et hypotension artérielle
- perte d'appétit ou perte de poids
- sensation de mal-être, constipation, diarrhée, douleur abdominale, indigestion
- forte sensation de fatigue ou de faiblesse
- toux ou enrouement

- gonflement des jambes
- éruption cutanée
- sécheresse, douleur ou inflammation au niveau de la bouche, présence d'un goût bizarre dans la bouche
- gonflement et inflammation des articulations ; et raideurs musculaires, osseuses et articulaires
- sensation de vertige
- perte de cheveux
- saignements de nez
- troubles du sommeil
- élévation du taux de protéines dans les urines et miction difficile ou douloureuse
- douleurs au niveau des muscles, des articulations, des mains et des pieds, de la tête et du dos
- diminution des taux de potassium et de calcium dans le sang
- ecchymoses et difficultés à cicatriser – signes d'un faible taux de plaquettes dans le sang

Courants : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- perte de fluides corporels (déshydratation)
- palpitations cardiaques
- sécheresse cutanée, épaissement de la peau, prurit
- sensation de ballonnement ou flatulences
- hypothyroïdie
- problèmes cardiaques ou présence de caillots sanguins dans les poumons (difficultés à respirer, douleur thoracique) ou d'autres organes
- présence de sang dans les urines, augmentation de la fréquence de miction (insuffisance rénale)
- saignement au niveau des gencives, du vagin, ou toux accompagnée de crachats sanguins
- sensation de mal-être
- accident vasculaire cérébral
- fistule anale
- observation, lors des analyses de sang, d'une diminution des taux sanguins de cellules hépatiques, cellules rénales, globules blancs, sodium et magnésium et augmentation du taux de thyroïdostimuline (TSH)

Rares : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- infection ou irritation douloureuse dans la région anale
- mini-accident vasculaire cérébral
- lésions hépatiques

Votre tension artérielle sera contrôlée régulièrement pendant toute la durée du programme. Si vous développez une hypertension artérielle au cours de ce programme, il vous sera demandé de prendre des médicaments antihypertenseurs. Si vous prenez déjà

des médicaments antihypertenseurs, votre médecin traitant pourra décider d'augmenter la dose de ces médicaments ou vous prescrire un autre type de médicament antihypertenseur. Si vous souffrez d'hypertension artérielle, le médecin traitant contrôlera votre tension artérielle plus souvent que nécessaire.

Vos urines seront régulièrement analysées au cours de ce programme afin d'y déceler la présence éventuelle de protéines. Si des protéines sont détectées dans vos urines, il se peut que vous deviez revenir sur le site du programme toutes les deux semaines (ou plus souvent) afin d'y faire des analyses d'urine. Si la quantité de protéines présente dans vos urines augmente ou semble élevée, l'infirmière du programme vous demandera de collecter vos urines sur une période de 24 heures dans un récipient prévu à cet effet afin de vérifier la quantité de protéines excrétée dans vos urines sur une journée complète.

En outre, les résultats de vos analyses de sang seront surveillés afin de déceler le moindre signe de lésion hépatique. Si vous ressentez des effets secondaires graves, il se peut que vous deviez vous rendre plus souvent chez votre médecin traitant afin de recevoir des soins destinés à vous soulager et de surveiller l'évolution de vos symptômes. La fabrication d'un médicament non autorisé peut être interrompue temporairement, voire définitivement arrêtée.

Si de nouvelles informations concernant le lenvatinib susceptibles d'avoir un impact sur votre sécurité ou votre volonté de participer au programme sont découvertes au cours du programme, vous en serez informé par le médecin traitant. Il est possible que vous ressentiez des effets secondaires liés au lenvatinib dont tout le monde ignorait l'existence. Vous devez obtenir une assistance médicale et contacter le médecin traitant ou une infirmière si vous présentez l'un de ces effets secondaires, ou d'autres effets secondaires non cités dans le présent document, pendant votre participation au programme. Il est important que vous informiez le médecin traitant ou l'infirmière de tous les symptômes que vous ressentez, car il est possible qu'ils puissent vous prescrire des médicaments permettant de les atténuer. Dites-leur si vous avez des problèmes avec votre santé ou la manière dont vous vous sentez pendant le programme, et ce, même si vous pensez que cela est sans rapport avec le lenvatinib.

Risques pour la femme enceinte

On ignore actuellement les effets du lenvatinib sur le fœtus. Des études menées en laboratoire laissent penser que le lenvatinib, comme d'autres médicaments anticancéreux, serait nocif pour le fœtus ; par conséquent, il est important que vous preniez les mesures nécessaires pour éviter de tomber enceinte pendant votre participation au programme. On ignore également si le lenvatinib passe dans le lait maternel. Vous ne pourrez donc pas participer à ce programme si vous prévoyez d'allaiter votre enfant.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devrez faire un test de grossesse lors de votre intégration dans le programme et vous devrez certifier que vous n'avez eu aucun rapport sexuel non protégé au cours des 30 jours précédant votre entrée dans le programme. Si vous risquez de tomber enceinte, vous devez accepter d'utiliser une

méthode de contraception hautement efficace pendant toute la durée du programme et pendant 30 jours après l'arrêt de votre traitement par lenvatinib. Les méthodes de contraception hautement efficaces sont notamment : l'abstinence totale, les dispositifs intra-utérins (DIU) ou les systèmes intra-utérins (SIU), les méthodes à double barrière (préservatif et diaphragme avec spermicide sous forme de mousse, gel, crème, etc.), les contraceptifs hormonaux comme un contraceptif oral ou un implant contraceptif, ou un partenaire ayant subi une vasectomie (dont le sperme ne présente aucune trace de spermatozoïdes mesurable). Si vous utilisez des contraceptifs hormonaux, vous devez avoir pris une dose stable du même produit pendant au moins 4 semaines avant de prendre le médicament du programme et vous devez continuer à utiliser le même contraceptif pendant toute la durée du programme et pendant 30 jours après l'arrêt du traitement par lenvatinib. Si vous n'avez aucune activité sexuelle actuellement, vous devez accepter d'utiliser une méthode de contraception à double barrière telle que celles décrites ci-dessus si vous reprenez une activité sexuelle pendant le programme.

Vous serez exemptée de cette obligation d'utiliser une méthode contraceptive si vous êtes dans l'incapacité de tomber enceinte, c'est-à-dire :

- Femmes ayant subi une hystérectomie (ablation de l'utérus), une ovariectomie bilatérale (ablation des deux ovaires), une ligature des trompes bilatérale et pouvant fournir les documents en attestant au moins un mois avant le début du programme.
- Femmes ménopausées appartenant à la classe d'âge appropriée qui ont eu leurs dernières règles au moins un an avant le début du traitement.

Si vous êtes un homme et que vous avez une partenaire susceptible de tomber enceinte, votre partenaire et vous-même devrez utiliser une méthode de contraception hautement efficace parmi celles décrites ci-dessus, à partir (au minimum) du premier jour de la dernière période de règles normale de votre partenaire, pendant toute la durée du programme, et pendant 30 jours après l'arrêt du traitement par lenvatinib. Les patients dont les partenaires prennent des contraceptifs hormonaux doivent également utiliser une méthode de contraception approuvée supplémentaire.

Si votre partenaire ou vous-même tombez enceinte au cours de ce programme, il se peut que votre futur enfant ou vous-même courriez des risques dont nous ignorons encore la nature. Par conséquent, si vous pensez que vous êtes enceinte, vous devez le signaler immédiatement à votre médecin traitant.

Quels sont les autres malaises et risques possibles ?

Prises de sang : Douleur localisée, ecchymose, saignement, formation d'un caillot sanguin et, dans de rares cas, infection pouvant apparaître à l'endroit où la prise de sang a été faite. Vous risquez également d'avoir le vertige ou de vous évanouir pendant votre prise de sang.

Exposition aux rayonnements : Le nombre de tomodensitométries que vous devrez passer au cours de ce programme (au moins une toutes les 12 semaines) ne dépassera jamais le nombre de tomodensitométries que vous passeriez si vous ne participiez pas à ce programme. Si vous participez à ce programme pendant un an, la quantité totale de radiations que vous recevrez en passant ces tomodensitométries sera équivalente à environ 40-50 ans de radiations naturelles. L'exposition aux radiations risque de provoquer un deuxième cancer : vous devrez discuter de ce risque avec le médecin traitant.

Électrocardiogramme (ECG) : L'ECG est un cliché de l'activité électrique de votre cœur. Au cours de cet examen, vous devrez vous allonger pendant quelques minutes le temps que des électrodes soient posées sur votre poitrine. Les électrodes peuvent causer une légère gêne lorsqu'elles sont posées et retirées de votre peau. Si vous êtes un homme présentant une certaine pilosité sur le thorax, il se peut que l'on vous rase les zones où les électrodes seront posées.

Médicaments : Avant de prendre des médicaments en vente libre, des produits de phytothérapie, des vitamines ou des compléments alimentaires ou tout autre type de produits de santé spéciaux pendant votre participation à ce programme, discutez-en avec le médecin traitant qui vous dira s'il est judicieux de commencer ou de continuer à prendre ces médicaments. Vous devez également discuter avec le médecin traitant avant de prendre les médicaments prescrits par d'autres médecins traitants. Cette mesure vise à prévenir toute interaction nocive entre le lenvatinib et les autres médicaments que vous prenez. Il se peut que votre médecin traitant doive modifier ou supprimer ces médicaments pendant la durée du programme.

Quels bénéfices puis-je retirer de ma participation au programme ?

Rien ne garantit que votre participation à ce programme d'usage compassionnel aura un effet bénéfique sur votre santé. Il se peut que le lenvatinib, le médicament expérimental qui sera utilisé, ne vous soit d'aucune aide. Votre maladie peut s'améliorer, rester stable ou s'aggraver. Toutefois, votre participation pourra nous permettre d'obtenir davantage d'informations concernant l'innocuité du lenvatinib et/ou le cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif.

Serai-je rémunéré pour ma participation à ce programme ?

Le lenvatinib vous sera fourni gratuitement pendant toute la durée du programme. Vous ne recevrez aucune rémunération en contrepartie de votre participation à ce programme.

Combien ma participation au programme me coûtera-t-elle ?

Vous n'aurez rien à payer dans le cadre de votre participation à ce programme.

L'intégralité des autres interventions médicales, examens et traitements pharmaceutiques sera à votre charge ou pris en charge par votre assurance maladie de la manière habituelle et conformément aux critères de remboursement en vigueur.

Si vous avez des questions concernant les frais médicaux ou hospitaliers, la prise en charge par l'assurance maladie ou les frais liés au programme, veuillez en discuter avec le médecin traitant et votre assureur. Veuillez inclure dans votre discussion les frais liés au traitement des effets secondaires, le cas échéant. Dans le cas contraire, vous risquez de devoir supporter des frais imprévus du fait de votre participation au programme.

Y a-t-il autre chose que je peux faire pour combattre ma maladie ?

Vous pouvez choisir de ne pas participer à ce programme. Le médecin traitant discutera avec vous des autres options qui s'offrent à vous pour traiter votre cancer.

Serai-je informé si de nouvelles informations susceptibles d'affecter ma volonté de continuer à participer à ce programme d'usage compassionnel apparaissent et comment ?

Vous serez informé de toute nouvelle information susceptible d'influer sur votre décision de participer à ce programme découverte au cours de ce programme ou d'un autre programme impliquant le lenvatinib. Votre médecin traitant vous donnera toutes les explications nécessaires concernant cette nouvelle information et vous aidera à décider s'il vaut mieux pour vous poursuivre ou arrêter le traitement par lenvatinib proposé dans le cadre de ce programme. Si vous décidez de continuer le traitement par lenvatinib proposé dans le cadre de ce programme, vous serez invité à signer une nouvelle version modifiée du formulaire de consentement éclairé du patient. Si, après avoir appris la nouvelle information, vous décidez d'arrêter le programme ou si votre médecin traitant décide qu'il est dans votre intérêt d'arrêter le programme (il vous expliquera ses raisons), votre médecin traitant veillera à ce que vous continuiez à recevoir les meilleurs soins médicaux possibles.

Que se passera-t-il si je décide de cesser de participer à ce programme ?

Vous êtes libre d'arrêter de participer à ce programme à tout moment sur simple notification adressée au médecin traitant. Si vous envisagez d'arrêter de participer au programme, nous vous recommandons d'en discuter au préalable avec votre médecin traitant. Le fait que vous cessiez de participer au programme n'affectera en rien vos soins médicaux futurs.

Si vous souhaitez arrêter de prendre le médicament expérimental et de subir les examens prévus dans le cadre du programme, mais que vous acceptez néanmoins que nous suivions votre état de santé et l'évolution de votre maladie, dites-le au médecin traitant ou au personnel du programme. Le médecin traitant ou le personnel du programme pourra vous poser quelques questions supplémentaires. Ces questions pourront inclure les raisons pour lesquelles vous souhaitez quitter le programme. Si vous, ou le médecin traitant, décidez de quitter le programme, il vous sera demandé de restituer toutes les gélules et tous les flacons de lenvatinib inutilisés. Il vous sera demandé de venir aux consultations de suivi afin que nous puissions vous aider à surveiller votre état de santé et l'évolution de votre maladie. Vous pourrez être contacté régulièrement par le personnel du programme par la suite.

Si vous décidez de cesser de participer au programme et que vous ne souhaitez plus que nous surveillions votre état de santé et l'évolution de votre maladie, vous devez informer le médecin traitant par écrit que vous ne souhaitez plus que les informations concernant les effets secondaires que vous avez ressentis soient collectées. Si vous avez donné votre accord pour que ces informations soient collectées mais que vous ne souhaitez plus qu'elles le soient, les informations déjà collectées vous concernant pourront continuer à être utilisées. Cela contribuera à maintenir la fiabilité du programme.

Les tierces parties autorisées, et notamment Eisai, ses consultants, ses prestataires extérieurs et ses agents pourront également continuer à utiliser ces informations. De même, Eisai et/ou le médecin traitant sont tenus de continuer à signaler à l'autorité de régulation compétente les résultats obtenus dans le cadre du programme concernant l'innocuité du lenvatinib.

Que se passera-t-il si je suis blessé au cours du programme ?

En participant à ce programme, vous risquez d'être exposé à certains risques de blessure et/ou de maladie qui viendront s'ajouter à ceux liés à votre maladie existante. Veuillez consulter la section intitulée « Quels sont les malaises et risques potentiels auxquels je m'expose si je choisis de participer à ce programme ? ».

Si vous êtes blessé ou si vous tombez malade du fait de votre participation au programme, vous devez faire en sorte que votre médecin traitant soit immédiatement prévenu de manière à ce qu'il puisse identifier les ressources médicales à votre disposition et vous aider à obtenir les soins médicaux appropriés. Les frais liés à ces soins vous seront facturés (ou seront facturés au tiers payeur, c'est-à-dire votre assurance maladie) de la manière habituelle et conformément à la législation en vigueur.

D'autres informations concernant le traitement médical des blessures subies pendant le programme peuvent être obtenues auprès de votre médecin traitant ou des autres membres du personnel habilités.

Eisai ne prévoit pas de vous dédommager financièrement si vous êtes blessé ou si vous contractez une maladie au cours de votre participation au programme. Eisai ne remboursera pas les pertes de salaire que vous avez pu subir.

LE FAIT DE SIGNER LE PRESENT FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE DU PATIENT N'IMPLIQUE AUCUNE RENONCIATION A VOS DROITS LEGAUX EN TANT QUE PARTICIPANT A UN PROGRAMME DE RECHERCHE OU A VOS DROITS D'INTENTER UNE ACTION EN JUSTICE AUPRES DE LA JURIDICTION COMPETENTE.

Quelles seront les données personnelles collectées et comment la confidentialité de celles me concernant sera-t-elle préservée ?

Au cours de ce programme, un certain nombre de données personnelles (dont, au minimum, vos initiales, votre numéro de référence unique, votre sexe, votre âge et/ou votre date de naissance, votre poids, votre taille et votre pays de résidence) seront collectées et traitées conformément à la législation en vigueur en matière de protection des données.

En outre, et seulement si vous êtes d'accord, nous vous demanderons des informations concernant la manière dont notre produit a affecté votre « qualité de vie » (tel que décrit à la fin de ce document). Ces informations nous aideront à évaluer le produit utilisé au cours du programme et pourront (sous une forme anonyme ou globale) étayer le dossier d'autorisation de mise sur le marché du produit.

La confidentialité de toutes vos données personnelles sera préservée dans les limites autorisées par la législation en vigueur (et notamment la loi du 22 août 2002 relative aux droits des patients). Cette section explique la manière dont les informations vous concernant collectées au cours du programme seront utilisées. Ces informations incluent les informations relatives à la sécurité.

Les informations seront collectées par le médecin traitant et/ou le personnel du programme et seront communiquées :

- Eisai et ses filiales
- aux consultants d'Eisai qui aident Eisai à mener ce programme, y compris aux organismes et aux laboratoires de recherche sous contrat ;
- au comité d'éthique compétent (qui aide à surveiller que les droits des participants au programme soient respectés et que le programme se déroule d'une manière éthique et sûre).

Eisai pourra également communiquer les informations vous concernant à l'autorité de régulation compétente. Eisai pourra également communiquer les informations vous concernant à d'autres organismes gouvernementaux. Ces organismes peuvent être situés à l'étranger. Cette démarche peut entrer dans le cadre d'une procédure visant à obtenir une autorisation de mise sur le marché pour le médicament non autorisé auprès de l'autorité de régulation compétente et/ou d'organismes gouvernementaux étrangers. Les dossiers relatifs au programme pourront être photocopiés. Les dossiers relatifs au programme pourront être collectés par Eisai. Les dossiers relatifs au programme pourront être collectés par l'autorité de régulation compétente. Ils pourront être collectés par le comité d'éthique indépendant.

En cas d'urgence médicale, les informations vous concernant obtenues dans le cadre de ce programme pourront être communiquées à votre médecin et aux équipes d'urgence. Il nous est impossible de vous garantir une confidentialité totale des informations vous concernant. En effet, il se peut que nous devions communiquer ces informations à ces tiers. Toutefois, nous vous garantissons que la confidentialité des informations vous

concernant sera protégée dans les limites autorisées par la législation et de la réglementation en vigueur.

En outre, nous sommes tenus par loi de conserver vos coordonnées, celles de votre médecin traitant ainsi qu'une copie de votre formulaire de consentement éclairé dans un registre central. Ce registre central permet à l'autorité de régulation compétente de surveiller le déroulement du programme et de garantir la traçabilité des produits.

En outre, Eisai est tenue par la loi de tenir à jour une base de données recensant tous les effets indésirables graves inattendus et potentiellement liés au traitement qui ont été signalés. Ces données seront conservées sous une forme codée. Ces données serviront à l'évaluation de l'innocuité du produit et pourront également être communiquées à l'autorité de régulation compétente ainsi qu'à l'organisme payeur compétent.

Vous êtes en droit de demander une copie de vos données personnelles et de demander à ce que toute donnée erronée soit corrigée. À noter que les données de santé ne seront accessibles que par l'intermédiaire d'un professionnel de santé.

Par qui ce programme d'usage compassionnel a-t-il été évalué ?

Ce programme d'usage compassionnel a été passé en revue par le comité d'éthique indépendant de l'hôpital universitaire de Louvain (Universitaire Ziekenhuizen K.U.L.). Ce comité a notamment relu la fiche d'information destinée au patient et le formulaire de consentement éclairé du patient, examiné les objectifs et le déroulement proposé du traitement et fourni un avis positif concernant la mise en œuvre de ce programme d'usage compassionnel.

Qui puis-je contacter si j'ai des questions concernant mes droits en tant que participant au programme ou toute autre question ?

Veillez contacter le Dr Katelijne Matthys au +32 (0)497 59 14 93 si :

- vous avez des questions concernant le programme ou votre traitement par lenvatinib ;
- vous avez besoin de soins médicaux urgents ou devez être hospitalisé (de manière à ce que le médecin traitant puisse informer le personnel médical que vous participez à ce programme) ;
- vous ressentez un effet secondaire ou êtes victime d'une blessure lié(e) au programme.

Pour toute question concernant vos droits en tant que participant au programme, vous pouvez contacter le comité d'éthique indépendant de l'hôpital Universitaire Ziekenhuizen K.U.L. au (+ 32) (0)16 34 86 00.

N'hésitez pas à poser les questions que vous pouvez avoir. Avant d'envisager de participer à ce programme d'usage compassionnel, veillez à ce que toutes vos questions

aient reçu une réponse satisfaisante. Vous recevrez un exemplaire de cette fiche d'information destinée au patient que vous devrez conserver pour votre information.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ DU PATIENT

NOM DU PROGRAMME : Programme d'usage compassionnel du lenvatinib dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif

LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE RESPONSABLE DU PROGRAMME :

Eisai Inc.
300 Tice Boulevard
Woodcliff Lake,
New Jersey 07677
ÉTATS-UNIS

Eisai Ltd. European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire
AL10 9SN ROYAUME-UNI

ATTESTATION DU PARTICIPANT AU PROGRAMME

- Au vu de ma maladie (cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif), mon médecin traitant m'a proposé de suivre un traitement par gélules de lenvatinib. Il/elle m'a expliqué le traitement de manière détaillée, ainsi que les conséquences, les effets secondaires et les risques potentiels connus et liés au médicament que je prendrai.
- J'ai lu et compris les informations relatives au programme ainsi que les autres informations fournies dans la fiche d'information destinée au patient (et notamment dans la section Informations essentielles destinées au patient).
- J'ai eu l'opportunité de poser des questions et chacune de mes questions a reçu une réponse satisfaisante.
- J'ai noté que je recevrai un exemplaire de la fiche d'information destinée au patient ainsi qu'un exemplaire daté et signé du formulaire de consentement éclairé du patient.
- J'ai bien compris qu'en signant le présent formulaire de consentement éclairé, je ne renonce à aucun des droits légaux en tant que participant à un programme ou à un programme d'usage compassionnel.
- J'ai signé librement et sans aucune contrainte le présent formulaire de consentement éclairé. J'accepte de participer à ce programme. J'accepte que les informations décrites dans la fiche d'information destinée au patient collectées au cours de ce programme soient utilisées et divulguées.
- J'ai bien compris que je suis libre de participer ou non à ce programme ou de cesser d'y participer à tout moment sans avoir à me justifier et sans encourir de



- pénalité. J'ai compris que le fait de refuser ou de décider de cesser de participer à ce programme n'aura aucune incidence négatif sur mon traitement médical.
- J'ai bien compris que mes données personnelles, et notamment mes coordonnées et les rapports signalant des effets indésirables inattendus potentiellement liés au traitement, devront être collectées au cours du programme, et je l'accepte. Les données personnelles seront traitées conformément à la loi du 22 août 2002 relative aux droits des patients et à la loi du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée et au traitement des données personnelles.
 - Il pourra vous être demandé, pendant ou après le programme, de fournir des informations concernant votre « qualité de vie ». Vous êtes libre de décider de fournir ou non ces informations.

Nom du participant
[Imprimé ou en caractères d'imprimerie]

Date

Nom du témoin/représentant légal :
[Imprimé ou en caractères d'imprimerie]

Date

ATTESTATION DU MÉDECIN TRAITANT

Je, soussigné, certifie avoir expliqué le programme soigneusement et de manière exhaustive au patient qui a signé le présent formulaire de consentement éclairé et que ce dernier m'a semblé avoir compris la nature, les risques et les bénéfices potentiels, le cas échéant, de sa participation à ce programme.

Par : _____
Nom du médecin traitant
[Imprimé ou en caractères d'imprimerie]

Date

INFORMATIONS CONCERNANT LA QUALITÉ DE VIE
EQ-5D-3L

Il pourra vous être demandé, pendant ou après le programme, de fournir des informations concernant votre « qualité de vie ». Vous êtes libre de décider de fournir ou non ces informations.

Veillez indiquer quels énoncés correspondent le mieux à votre état de santé actuel en cochant les cases correspondantes.

Mobilité

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer .
- J'ai quelques problèmes pour me déplacer .
- Je suis confiné dans mon lit .

Soins personnels

- Je n'ai aucun problème pour m'occuper de moi .
- J'ai quelques problèmes pour faire ma toilette ou m'habiller .
- Je suis incapable de faire ma toilette ou de m'habiller .

Activités quotidiennes (ex. : travail, études, tâches ménagères, loisirs, activités en famille)

- Je n'ai aucun problème pour réaliser mes activités quotidiennes .
- J'ai quelques problèmes pour réaliser mes activités quotidiennes .
- Je suis incapable d'accomplir mes activités quotidiennes .

Douleur/gêne

- Je ne ressens aucune douleur ni gêne .
- Je ressens une douleur ou une gêne modérée .
- Je ressens une douleur ou une gêne extrême .

Anxiété/dépression

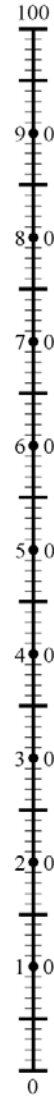
- Je ne suis ni anxieux, ni déprimé .
- Je me sens modérément anxieux ou déprimé .
- Je me sens extrêmement anxieux ou déprimé .

Afin de vous aider à nous indiquer dans quelle mesure votre état de santé est bon ou mauvais, nous avons établi une échelle (semblable à un thermomètre) sur laquelle le meilleur état de santé que l'on puisse imaginer équivaut à **100** et le pire à **0**.

Nous aimerions que vous nous indiquiez sur cette échelle dans quelle mesure, selon vous, votre état de santé est bon ou mauvais aujourd'hui. Pour ce faire, tracez une ligne entre la case ci-dessous et le point de l'échelle qui correspond le mieux à votre état de santé d'aujourd'hui.

**Votre état de santé
d'aujourd'hui**

Le meilleur
état de santé que l'on
puisse imaginer



Le pire état de santé que
l'on puisse imaginer



PATIENT INFORMATION SHEET

NAME OF PROGRAM: Compassionate Use Program With Lenvatinib for the
Treatment of Patients With Radioiodine-Refractory
Differentiated Thyroid Cancer

COMPANY RESPONSIBLE FOR THE PROGRAM:

Eisai Inc.
300 Tice Boulevard
Woodcliff Lake,
New Jersey 07677
USA

Eisai Limited.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire
AL10 9SN UK

Introduction:

This Patient Information Sheet is part of an informed consent process for a compassionate use program. A compassionate use program allows an unauthorised medicine to be used to treat a patient with a chronically, seriously debilitating or life-threatening disease or condition, which the treating physician considers cannot be treated satisfactorily by a currently authorized product in Belgium.

You and your treating physician are considering your participation in a compassionate use program for the unauthorized medicine called 'lenvatinib'. This Patient Information Sheet gives information for you to decide whether you wish to take part in this program. If you have questions about the program, ask your treating physician and obtain answers that are clear to you. You can also discuss your participation with your family, friends, and your family's treating physician. Before you agree to take part, it is important for you to understand why the program is being done and what it will involve. Once you know what is involved and all of your questions have been answered, you must sign the 'Patient Informed Consent Form' included at the end of this document if you wish to participate. You will receive a copy of this Patient Information Sheet and the Patient Informed Consent Form to keep. You are not giving up any of your legal rights by participating in this program or by signing the Patient Informed Consent Form.

Why is this Program Being Made Available?

This program is being carried out by a pharmaceutical group called Eisai (“Eisai”).

Lenvatinib is an investigational medicine that is being developed by Eisai for the treatment of cancer, including radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. The purpose of this program is to provide access to lenvatinib for eligible patients who have no other treatment options in countries where lenvatinib is not yet approved to be made commercially available, such as in Belgium.

What is the Status of the Medicine Involved in this Program?

Lenvatinib is an “unauthorised” medicine. “Unauthorised” means that the medicine has not yet been approved by the competent regulatory authority, being in this case the European Medicines Agency. An application for marketing authorization of lenvatinib was submitted to the European Medicines Agency in August 2014 and the application is thus pending.

Why am I Being Considered to Participate in this Program?

You are being considered for participation in this program because you have been diagnosed as having radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer, that has been treated previously with a radioiodine and other commercially available treatment(s), but your thyroid cancer has not responded to treatment, come back or got worse despite treatment. You are considered as a patient for whom no other satisfactory treatment exists in Belgium and who in the opinion and the clinical judgment of your treating physician could benefit from treatment with lenvatinib.

It is, however, not known whether lenvatinib will have an effect on your thyroid cancer compared to what is normally expected for thyroid cancer with other treatments.

How Long Will the Program Take?

This program will continue until lenvatinib is commercially available in Belgium, unless (i) the program is discontinued by the Belgian Minister of Social Affairs and Public Health or the Federal Agency of Medicines and Health Products or (ii) the program expires before lenvatinib becomes commercially available in Belgium (the Belgian authorities will determine the duration of the program).

How Long Will I Be in the Program?

If you agree to join this program, and you meet all of the program entry requirements, you will continue on the program unless:

- 1) your disease gets worse
- 2) you have unacceptable side effects
- 3) you decide that you no longer wish to take lenvatinib or to take part in this program

- 4) the program is stopped by the Belgian Minister of Social Affairs and Public Health or by the Federal Agency of Medicines and Health Products for any reason
- 5) lenvatinib has been approved by the European Medicines Agency and is commercially available in Belgium
- 6) the treating physician believes it is best for you to no longer be in the program
- 7) you fail to follow instructions given by the treating physician
- 8) you become pregnant
- 9) you have other medical conditions that disallow continuation of lenvatinib

The abovementioned reasons may end your participation in the program even if you want to continue.

If you are still receiving lenvatinib as an unauthorised medicine at the time the program is discontinued, you will be offered treatment options that may allow you to continue treatment.

Treatment dose

The 24 mg/day starting dose of lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer has been determined based on the results of previous lenvatinib clinical studies. This starting dose has shown positive results in this type of cancer with a fairly high, but manageable number of side effects. However, most patients on this dose required dose reductions due to toxicity and ended up with a much lower daily dose.

What if I Decide Not to Take Part or Stop Being in this Program

Taking part in this program is voluntary. You may choose not to take part. If you do choose to be in the program, you may change your mind at any time. If you do not want to enter the program or decide to stop being in the program, your relationship with the program staff will not change and there will be no penalty to you. You will not lose any benefits including health care services to which you are otherwise entitled.

What Will Happen If I Agree to Take Part in this Program?

To find out if you can take part in this program and after you have signed this Patient Informed Consent Form, you will go through a screening process. In this process, you will be asked about your general health and your medical history. You may have tests and procedures performed to determine if you are eligible to take part in this program. Such assessments may include:

- Assessment of your ability to do daily activities
- Electrocardiogram (ECG) - An ECG records the rhythms and electrical activity of your heart. A number of electrodes (small, sticky patches) are stuck on your arms, legs and chest. The electrodes are connected to a machine that records the electrical signals of each heartbeat and monitors how your heart is working

- Blood tests:
 - Chemistry and hematology (including tests to determine the ability of your blood to clot)
 - Urine or blood pregnancy test (if you are a woman who is able to become pregnant) Women must have a negative pregnancy test in order to take part in this program
- Urine tests to check if there is any protein or sugar in your urine
- Vital signs: blood pressure, heart rate, breathing rate, temperature, weight and height
- Complete (a) physical examination(s)
- CT scan(s) and/or MRI(s) that your treating physician routinely orders to monitor patients with your disease and how your disease responds to treatment. These may include CT scan(s) and/or MRI(s), of brain, neck, chest, abdomen and pelvis.
- You will also be asked about other medications you are taking

Your treating physician will provide you with additional information.

Once all your questions have been answered and you feel comfortable that you understand what this program involves, you will need to sign the Patient Informed Consent Form.

Program Procedures and Schedule

You will take 24 mg of lenvatinib orally (by mouth) once a day, every day for as long as you are in the program and benefitting. Lenvatinib comes in 10 mg and 4 mg capsule strengths and is packaged 30 capsules/bottle. For the 24 mg dose, you will be required to take two-10 mg capsules and one-4 mg capsule for a total of 24 mg once a day.

If, during the program, you experience any side effects, the dose may be temporarily stopped and/or the dose reduced or treatment with lenvatinib could be discontinued. The program staff will provide you with enough supply of lenvatinib to last for approximately one month. At the start of each cycle (28 days, see below), you will return any unused capsules and bottles to the hospital where you are treated under this program (the “program site”). Lenvatinib should be taken at the same time each day, preferably in the morning with or without food. If you vomit after taking your dose you should not take another dose until your next day, and take the dose at the same time you normally would. The program staff will provide you with additional dosing information.

In this program, every treatment “cycle” is 28 days in duration.

During the program you will have safety assessments performed according to your treating physician’s standard procedures. Such assessments may include:

- Urine tests to check if there is any protein or sugar in your urine
- Vital signs: blood pressure, heart rate, temperature, breathing rate and weight
- Physical examination(s)

- You will also be asked about other medications you are taking and if you have any side effects from lenvatinib
- CT/MRI scans will be performed about every 12 weeks according to your treating physician's standard procedures.
- Should you experience any side effects during the program, you may need to return to the program site more often until the side effects resolve and it is determined to be safe for you to continue the program.

Additional tests

- 24-hour urine protein tests – for patients with high levels of protein detected on the urine tests (See “What are the Potential Risks and Discomforts if I Choose to Take Part in this Program?” Section), a 24-hour urine collection will be done (you will collect all the urine passed during this period in a container provided to you by the program staff) to determine the amount of protein excreted into the urine by the kidneys. The results of this test will help guide your treatment. If the results of this test show that you have high levels of protein in your urine, your treatment with lenvatinib may be temporarily stopped and/or the dose reduced.

What Are My Responsibilities While I am in the Program?

You must be honest and complete in giving your medical history. This history also includes any medicines that you have taken, or are taking now. It also includes any other clinical research studies that you have taken part in or are in at the time of your participation in the program.

It is important that you follow the instructions of the treating physician and the program staff. It is important that you come to all of your scheduled program visits. It is also important that you follow the schedule when you take lenvatinib.

It is important that during the program, you tell the treating physician and/or the program staff all changes in how you feel. You need to tell them about such changes even if you do not believe that the changes are related to the program. This may include mental or emotional changes. You will be checked during the program for side effects. You will also be checked for other injuries or illnesses that may happen while you are in the program.

You cannot take certain medicines during the program. This may include foods or supplements. Before taking any medicines besides lenvatinib, you must first ask the treating physician. These medicines may be ones that are ordered by a treating physician. They also could be other medicines like allergy medicines, cough and cold medicines and pain relievers. They may also be vitamins, herbs and minerals.

Only you, the program participant, can take lenvatinib. Eisai has a responsibility to ensure all drug is accounted for, therefore all unused bottles and capsules of lenvatinib must be returned to the treating physician. This includes any empty lenvatinib bottles.

What are the Potential Risks and Discomforts if I Choose to Take Part in this Program?

In any compassionate use program, there may be side effects, complications, and/or injury that are both expected and unexpected. Such reactions, which may lead to serious injury or death, could occur through no fault of your own, the program staff, or Eisai.

Lenvatinib is an unauthorised medicine (a treatment not yet approved by the competent regulatory authorities) that has been given to a limited number of subjects in clinical studies (its side effect profile is based on use in 1108 subjects as of 4 August 2014). It is not possible to predict all of the risks and unwanted effects that might happen if you are given lenvatinib. It is possible that new side effects not described here may occur in this program. The side effects listed below are based on the information known to Eisai as of 4 August 2014.

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The following side effects may happen with this medicine.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following side effects - you may need urgent medical treatment:

- feeling numb or weak on one side of your body, severe headache, seizure, confusion, difficulty talking, vision changes or feeling dizzy - these may be signs of a stroke, bleeding on your brain, or the effect on your brain of a severe increase in blood pressure.
- chest pain or pressure, pain in your arms, back, neck or jaw, being short of breath, rapid or irregular heart rate, coughing, bluish colour to lips or fingers, feeling very tired – these may be signs of a heart problem or a blood clot in your lung.
- severe pain in your abdomen - this may be due to a hole in the wall of your gut or a fistula (a hole in your gut which links through a tube-like passage to another part of your body or skin).
- black, tarry, or bloody stools, or coughing up of blood - these may be signs of bleeding inside your body.
- diarrhoea, feeling and being sick - these are very common side effects that can become serious if they cause you to become dehydrated, which can lead to kidney failure. Your doctor can give you medicine to reduce these side effects.

Tell your doctor straight away if you notice any of the side effects above.

Other side effects include:

Very common: may affect more than 1 in 10 people

- high and low blood pressure

- loss of appetite or weight loss
- feeling sick and being sick, constipation, diarrhoea, abdominal pain, indigestion
- feeling very tired or weak
- cough or hoarse voice
- swelling of the legs
- rash
- dry, sore, or inflamed mouth, odd taste sensation
- swelling and inflammation of the joints; and stiff muscles, bones and joints
- feeling dizzy
- hair loss
- nose bleeds
- trouble sleeping
- changes in urine tests for protein (high) and difficult or painful passing of water (urine)
- pain – muscle, joint, hands and feet, headache, back
- changes in blood test results for potassium levels (low) and calcium levels (low)
- bruising and difficulty in wound healing - signs of low level of platelets in the blood

Common: may affect up to 1 in 10 people

- loss of body fluids (dehydration)
- heart palpitations
- dry skin, thickening and itching of the skin
- feeling bloated or gas in the bowel
- underactive thyroid
- heart problems or blood clots in the lungs (difficulty breathing, chest pain) or other organs
- blood in the urine, increased frequency in urination (kidney failure)
- bleeding from the gums, vagina, or coughing up blood
- feeling unwell
- stroke
- anal fistula
- changes in blood test results for liver, kidney, white blood cells (low), blood sodium and magnesium (low), and thyroid stimulating hormone (high)

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people

- painful infection or irritation near the anus
- mini-stroke
- liver damage

Your blood pressure will be checked regularly during the program. If you develop high blood pressure during the program, you will be asked to take blood pressure lowering medication. If you are already taking blood pressure lowering medication, your treating physician may increase the dose of this medication or you may be given a different type

of blood pressure lowering medication. If you have high blood pressure, the treating physician will check your blood pressure more frequently as necessary.

Your urine will be tested for the presence of protein regularly during the program. If protein is detected in your urine, you may have to return to the program site every two weeks or more frequently for urine tests. If the amount of protein in your urine increases or appears to be high, the program nurse will ask you to collect all your urine over a 24-hour period in a container in order to check how much protein is excreted in your urine over one day.

In addition, your blood test results will be monitored for signs of liver damage. If any serious side effects occur you may need to visit your treating physician more often for supportive care and close monitoring of your symptoms. Unlicensed drug may be interrupted or permanently discontinued.

If any new information about lenvatinib is discovered during the course of the program that may impact your safety or willingness to participate in the program you will be notified by the treating physician. It is possible that you could have side effects of lenvatinib that nobody knows about. You should get medical help and contact the treating physician or nurse if you have any of these or any other side effects during the program. It is important to inform the treating physician or nurse about any symptoms you experience, as they may be able to prescribe medications to treat these. Please tell them if you have any problems with your health or the way you feel during the program, whether or not you think they are related to lenvatinib.

Risks to Pregnant Women

The effects of lenvatinib on the unborn child are currently not known. Laboratory studies suggest that lenvatinib, like other anti-cancer medication, would harm an unborn child; therefore, it is important that you take measures to avoid pregnancy while participating in the program. It is not known whether lenvatinib passes into breast milk. Therefore if you plan to breast feed your child you cannot participate in this program.

If you are a woman and it is possible for you to become pregnant, a pregnancy test will be performed at program entry and you must confirm that you have not had unprotected sex within 30 days of entering the program. If it is possible for you to become pregnant, you must agree to use a highly effective method of contraception throughout the entire program period and for 30 days after your treatment with lenvatinib is stopped. Examples of highly effective methods of contraception are: total abstinence, an intrauterine device (IUD) or intrauterine system (IUS), a double-barrier method (condom and diaphragm with spermicide foam, gel, cream etc.), hormonal contraceptives such as an oral contraceptive or a contraceptive implant, or a partner who has had a vasectomy with no measurable level of sperm in the semen. If you are using hormonal contraceptives, you must have been on a stable dose of the same product for at least 4 weeks before taking the program medication and you must continue to use the same contraceptive throughout the entire program period and for 30 days after discontinuation of lenvatinib. If you are

currently abstinent, you must agree to use a double barrier method of contraception as described above if you become sexually active during the program.

You will be exempt from these contraceptive requirements if you are unable to become pregnant, *i.e.*:

- Women who have had a hysterectomy (uterus removed), bilateral oophorectomy (both ovaries removed), bilateral tubal ligation and can provide documentation thereof at least one month before the start of the program.
- Postmenopausal women in the appropriate age group who had their last period more than one year before the start of the program treatment.

If you are a man with a partner who is able to become pregnant, you and/ or your partner must use a highly effective method of contraception as described above, from at least the first day of your partner's last normal menstrual period, throughout the entire program period, and for 30 days after stopping the treatment with lenvatinib. Those with partners using hormonal contraceptives must also be using an additional approved method of contraception.

If you or your partner becomes pregnant during the program, there may be risks to both you and your unborn child, and these risks are not known. Therefore, if you think you might be pregnant, you must notify the treating physician immediately.

What are the Other Possible Risks and Discomforts?

Blood drawing: Local pain, bruising, bleeding, blood clot formation, and, in rare instances, an infection might occur in the area where blood is drawn. There is also the possibility of dizziness or fainting while your blood is being drawn.

Radiation Exposure: The number of CT scans you will require in this program (at least every 12 weeks) shall not be more than you would normally have if you were not participating in this program. If you take part in this program for one year, the total amount of radiation involved in having these CT scans is equivalent to about 40-50 years' worth of natural background radiation. There is a risk with radiation exposure that a second cancer may develop, and you should discuss this risk with the treating physician.

Electrocardiogram (ECG): The ECG is a picture of the electrical action of the heart. During this procedure, you will need to lie still for a few minutes so electrodes are attached to your chest. The electrodes may cause some discomfort when they are put on and taken off your skin. If you are a male and have any chest hair, it may need to be shaved off the areas where the electrodes will be placed.

Medications: Before taking any over the counter medicines, herbal products, vitamins or food supplements or any other types of special products for your health while participating in this program, please discuss this with the treating physician who will tell

you whether it is appropriate to start or continue taking these medicines. You should also talk to the treating physician before taking any medicines other treating physicians may have prescribed for you. This is to ensure that there are no harmful interactions between lenvatinib and any other medicines you are taking. Your treating physician may need to change or discontinue these for the duration of the program.

What are the Possible Benefits if I Take Part in this Program?

Taking part in this compassionate use program might not benefit you in any way. The unauthorised medicine, lenvatinib, may not help you. Your condition may get better, get worse or stay the same. However, your taking part may give more safety information about lenvatinib and/or radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer.

Will I Receive Compensation?

In this program, lenvatinib will be provided at no cost to you for the duration of the program. You will not receive compensation of any other kind for your participation in the program.

Will There be any Cost to Me to Take Part in this Program?

You will not need to pay to take part in this program.

All other required medical interventions, examinations and medication will be covered by you or your health insurance provider in the usual manner and under the applicable reimbursement criteria.

If you have any questions about medical and hospital charges, medical insurance coverage, or expenses related to the program, please discuss them with the treating physician and your insurance provider. Please include in your discussion the costs of treating side effects if that becomes necessary. Otherwise, you might have unexpected expenses from being in this program.

Is There Anything Else I Can Do for My Condition?

You may choose not to take part in this program. The treating physician will discuss with you other options for your cancer.

How Will I Know if There is Any New Information that Might Affect My Will to Continue in this Compassionate Use Program?

You will be told of any new information learned during this program or any other program using lenvatinib that might make you change your mind about being in this program. Your treating physician will explain the new information to you and help you to decide whether you wish to continue treatment with lenvatinib under this program. In the event that you do decide to continue treatment with lenvatinib under this program, you will be invited to sign a new, revised version of the Patient Informed Consent Form. If

you decide to stop being in the program or your treating physician decides that it is in your interest to stop being in this program on the basis of the new information (he will explain his reasons to you), your treating physician will ensure that you continue to receive the best medical care possible.

What if I Want to Stop Being in the Program?

You are free to stop being in the program at any time by notifying the treating physician. It is recommended to discuss a possible stop of your participation in this program with your treating physician. If you stop being in the program, this will not affect your further medical care.

If you want to stop receiving program medication and performing tests for the program but still agree to be followed to help monitor your health and condition, tell the treating physician or program staff. The treating physician or program staff may ask you some additional questions. These questions may include the reasons why you want to stop being in the program. If you, or the treating physician, decide to remove you from the program, you will be asked to return all unused capsules and bottles of lenvatinib. You will also be asked to return for follow-up visits to help monitor your health and condition. You may be contacted by the program staff on a regular basis thereafter.

If you decide to stop taking part in the program and would not like to be further monitored for your health and condition, you must tell the treating physician in writing that you do not want (further) information about any side effects you (have) experience(d) to be collected. Even if you gave permission to collect this information, and then did not want to anymore, the information that was already collected about you may still be used. This will help to maintain the reliability of the program.

Other authorized parties, including Eisai, its consultants, contractors and agents may also continue to use that information. Also, Eisai and/or the treating physician are required to continue to report any results from the program related to the safety of lenvatinib to the competent regulatory authority.

What Will Happen if I am Injured During the Program?

If you participate in this program, you may be exposed to certain risks of injury and/or illness in addition to those connected with your existing condition at the time of your participation in the program. Please refer to the Section entitled “What are the Potential Risks and Discomforts if I Choose to Take Part in this Program?”.

If you are injured or become ill as a result of being in the program, you should arrange to notify your treating physician immediately so that your treating physician can identify the medical resources that may be available to you and to assist you in obtaining appropriate medical care. The costs of this care will be charged to you or your third-party payer (e.g., your health insurer) in the usual manner and consistent with applicable laws.

Further information regarding medical treatment for program-related injuries can be obtained from your treating physician or other authorised personnel.

Eisai has no plans to pay compensation for injuries or illnesses which you may incur as a result of your participation in this Program. Eisai will not reimburse you for lost wages.

YOU DO NOT GIVE UP ANY OF YOUR LEGAL RIGHTS AS A PROGRAM PARTICIPANT OR YOUR RIGHT TO PURSUE A CLAIM THROUGH THE LEGAL SYSTEM BY SIGNING THE PATIENT INFORMED CONSENT FORM.

Which (Personal) Information Will Be Gathered and Will My Information Be Kept Confidential?

Certain personal information will be collected in the program (including, at least, your initials, your unique reference number, your gender, your age and/or date of birth, your weight, your height and your country of residence), and processed in accordance with the applicable laws on data protection.

In addition, and only if agree to give us such data, we will ask you information on how our product has affected your “quality of life” (as further set out at the end of this document). This information will help us to evaluate the program product and may (in anonymous or aggregated form) contribute to the registration file of the product.

All your personal information will be kept confidential to the extent required by applicable law (notably the Law of 22 August 2002 on the rights of a patient). This section explains how information collected about you for the program will be used. This information includes safety information.

Information will be collected by the treating physician and/or program staff and will be given to:

- Eisai and its affiliated companies
- Eisai’s consultants who are helping Eisai to conduct this program, including contract research organizations and laboratories
- the relevant ethics committee (that help monitor that the rights of the program participants are respected and that the program is carried out in a safe and ethical manner).

Eisai may also give your program information to the competent regulatory authority. Eisai may also give your program information to other governmental agencies. These agencies may be in other countries. This may be part of the process to try to get the unlicensed drug approved by the competent regulatory authority and/or foreign government authorities. Program records may need to be “photocopied”. Program records

may be collected by Eisai. Program records may be collected by the competent regulatory authority. They may be collected by the IEC.

If a medical emergency happens, your program information may be given to your doctor and emergency staff. Your full privacy cannot be promised. This is because of the need to give information to all of these parties. However, your confidentiality will be protected to the extent required by applicable laws and regulations.

In addition, we are required by law to keep your contact details and the contact details of your treating physician as well as a copy of your signed consent form in a central register. This central register allows the competent regulatory authority to monitor the performance of the program and to ensure traceability of the products.

The law furthermore requires Eisai to keep a database of reported suspected unexpected serious adverse effects. These data will be kept in encoded form. These data will serve the evaluation of the safety of the product and may also be transferred to the competent regulatory authority as well as the competent reimbursement authority.

You have the right to request a copy of your personal data and to have your incorrect personal data rectified. Please note that access to health related data may be provided only through the intermediary of a healthcare professional.

Who has reviewed the Compassionate Use Program?

This Compassionate Use program has been reviewed by the independent ethical committee of Universitair Ziekenhuizen K.U.L., Leuven. This committee has notably reviewed the Patient Information Sheet and the Patient Informed Consent Form, examined the goals and the proposed course of the treatment and provided a positive advice for the compassionate use program to take place.

Who Can I Contact About this Program on my Rights as a Program Participant or When I Have Questions?

Please contact Dr. Katelijne Matthys , telephone number +32 (0)497 59 14 93 if you:

- have any questions regarding the program or your treatment with lenvatinib
- need emergency medical treatment or require hospitalization (so that the treating physician can inform the relevant medical staff of your participation in the program)
- experience a side effect or a program-related injury

If you have any questions regarding your rights as a program participant, you may contact the independent ethical committee of Universitair Ziekenhuizen K.U.L., Leuven, telephone number (+ 32) (0)16 34 86 00.

Please feel free to ask any questions you may have. To consider participation in this compassionate use program, please make sure that all your questions are answered to your satisfaction. You will be given a copy of this Patient Information Sheet and you should retain it for your information.

PATIENT INFORMED CONSENT FORM

NAME OF PROGRAM: Compassionate Use Program With Lenvatinib for the
Treatment of Patients With Radioiodine-Refractory
Differentiated Thyroid Cancer

COMPANY RESPONSIBLE FOR THE PROGRAM:

Eisai Inc.
300 Tice Boulevard
Woodcliff Lake,
New Jersey 07677
USA

Eisai Ltd. European Knowledge
Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire
AL10 9SN UK

PROGRAM PARTICIPANT STATEMENT

- My treating physician has proposed a treatment with lenvatinib hard capsules in view of my condition (radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer). He/She has explained the treatment in detail, as well as the consequences, side effects and potential risks that are known and that relate to the medicine that I will take.
- I have read and I understand the information about the program and other information described in the Patient Information Sheet (particularly the Essential Information For the Patient).
- I have had the opportunity to ask questions, which have been answered to my satisfaction.
- I understand that I will receive a copy of the Patient Information Sheet and a signed and dated copy of this Patient Informed Consent Form.
- I understand that by signing this Patient Informed Consent Form, I have not waived any of the legal rights which I otherwise would have as a program participant or as a participant in a compassionate use program.
- This Patient Informed Consent Form is being voluntarily signed by me, free from any coercion. I agree to take part in this program. I agree to the use and disclosure of the information gathered during the program as described in the Patient Information Sheet.
- I understand I can freely decide not participate in the program or to stop the program at any time without having to provide a reason and without penalty. I



- understand that such refusal or decision to stop the program will not negatively affect my medical treatment.
- I understand and agree that my personal data will have to be collected in the program, including my contact details and reports of suspected unexpected adverse effects. Personal data will be processed in accordance with the Law of 22 August 2002 on the rights of a patient and the law of 8 December 1992 on the protection of privacy with regard to the processing of personal data.
 - You may be requested during or after the program to provide information on your “quality of life”. You are free to decide whether or not you wish to provide this information.

Participant Name [Print or type]

Date

Witness/Legal Representative Name: [Print or type] Date

TREATING PHYSICIAN STATEMENT

I, the undersigned, certify that the subject signing this Patient Informed Consent Form had the program fully and carefully explained to him/her by me and appears to reasonably understand the nature, risks, and potential benefits, if any, of his/her participation in this program.

By: _____
Treating Physician Name [Print or Type]

Date

QUALITY OF LIFE INFORMATION

EQ-5D-3L

You may be requested during or after the program to provide information on your “quality of life”. You are free to decide whether or not you wish to provide this information.

By placing a tick in one box in each group below, please indicate which statements best describe your own health state today.

Mobility

- I have no problems in walking about .
- I have some problems in walking about .
- I am confined to bed .

Self-Care

- I have no problems with self-care .
- I have some problems washing or dressing myself .
- I am unable to wash or dress myself .

Usual Activities (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- I have no problems with performing my usual activities .
- I have some problems with performing my usual activities .
- I am unable to perform my usual activities .

Pain/Discomfort

- I have no pain or discomfort .
- I have moderate pain or discomfort .
- I have extreme pain or discomfort .

Anxiety/Depression

- I am not anxious or depressed .
- I am moderately anxious or depressed .
- I am extremely anxious or depressed .

To help people say how good or bad a health state is, we have drawn a scale (rather like a thermometer) on which the best state you can imagine is marked **100** and the worst state you can imagine is marked **0**.

We would like you to indicate on this scale how good or bad your own health is today, in your opinion. Please do this by drawing a line from the box below to whichever point on the scale indicates how good or bad your health state is today.

**Your own
health state
today**

Best
imaginable
health state

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Worst
imaginable
health state

PATIENTENINFORMATION

NAME DES PROGRAMMS: Härtefallprogramm für Lenvatinib zur Behandlung von Patienten mit progressivem Radioiod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (RR-DTC)

UNTERNEHMEN, DAS FÜR DAS PROGRAMM VERANTWORTLICH ZEICHNET:

Eisai Inc.
300 Tice Boulevard
Woodcliff Lake,
New Jersey 07677
USA

Eisai Limited.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire
AL10 9SN Großbritannien

Einleitung:

Diese Patienteninformation ist Teil eines Prozesses zur Einwilligung nach Aufklärung in ein Härtefallprogramm. Ein Härtefallprogramm ist ein Programm, in dessen Rahmen ein nicht zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung eines Patienten mit einer chronischen, zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung oder einer lebensbedrohenden Erkrankung eingesetzt werden darf, die nach Ansicht des behandelnden Arztes mit einem derzeit in Belgien zugelassenen Medikament nicht zufriedenstellend behandelt werden kann.

Sie und Ihr behandelnder Arzt erwägen Ihre Teilnahme an einem Härtefallprogramm für das nicht zugelassene Arzneimittel Lenvatinib. Diese Patienteninformation enthält Informationen, anhand derer Sie entscheiden können, ob Sie an diesem Programm teilnehmen möchten. Wenn Sie Fragen zu diesem Programm haben, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt und bitten Sie ihn um Antworten, die für Sie verständlich sind. Sie können Ihre Teilnahme auch mit Ihrer Familie, Freunden und dem Hausarzt Ihrer Familie besprechen. Bevor Sie sich für die Teilnahme entscheiden, sollten Sie wissen, warum das Programm durchgeführt wird und was mit ihm verbunden ist. Wenn

Sie sich damit vertraut gemacht haben, alle Ihre Fragen beantwortet wurden und Sie am Programm teilnehmen möchten, müssen Sie die Einwilligungserklärung unterschreiben, die Sie am Ende dieses Dokuments finden. Sie erhalten dann ein Exemplar dieser Patienteninformation und Ihrer Einwilligungserklärung für Ihre Unterlagen. Die Teilnahme an diesem Programm oder die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bedeutet für Sie nicht, dass Sie auf Ihre gesetzlichen Rechte verzichten.

Warum gibt es dieses Programm?

Dieses Programm wird vom Pharmakonzern Eisai („Eisai“) durchgeführt.

Lenvatinib ist ein Medikament, das von Eisai zur Behandlung von Krebs, darunter auch des progressiven Radioiod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, entwickelt und derzeit geprüft wird. Ziel dieses Programms ist es, teilnahmeberechtigten Patienten, denen keine anderen Behandlungsmöglichkeiten offen stehen, in Ländern, in denen Lenvatinib noch nicht für die kommerzielle Nutzung zugelassen ist, wie z. B. in Belgien, Zugang zu Lenvatinib zu verschaffen.

Welchen Status hat das Arzneimittel, um das es bei diesem Programm geht?

Lenvatinib ist ein „nicht zugelassenes“ Arzneimittel. „Nicht zugelassen“ bedeutet, dass das Arzneimittel von der zuständigen Aufsichtsbehörde, in diesem Fall der Europäischen Arzneimittelagentur, noch nicht genehmigt wurde. Im August 2014 wurde bei der Europäischen Arzneimittelagentur ein Antrag auf Zulassung von Lenvatinib eingereicht. Dieser Antrag ist noch anhängig.

Warum wird meine Teilnahme an diesem Programm erwogen?

Ihre Teilnahme an diesem Programm wird erwogen, weil bei Ihnen ein Radioiod-refraktäres differenziertes Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wurde, das zuvor mit einem Radioiod und anderen kommerziell verfügbaren Therapien behandelt wurde, wobei aber Ihr Schilddrüsenkarzinom auf diese Behandlung nicht angesprochen hat, es erneut aufgetreten ist oder es sich trotz Behandlung verschlimmert hat. Sie gelten als Patient, für den in Belgien keine anderen zufriedenstellenden Behandlungen existieren und der nach Ansicht und klinischer Einschätzung Ihres behandelnden Arztes von einer Behandlung mit Lenvatinib profitieren könnte.

Es ist allerdings nicht bekannt, ob Lenvatinib Auswirkungen auf Ihr Schilddrüsenkarzinom haben wird, die über das hinausgehen, was bei anderen Behandlungen des Schilddrüsenkarzinoms normalerweise zu erwarten ist.

Wie lange wird das Programm dauern?

Dieses Programm wird so lange in Kraft sein, bis Lenvatinib in Belgien kommerziell erhältlich ist, es sei denn, (i) das Programm wird durch den belgischen Minister für Soziales und Volksgesundheit oder die Föderale Agentur für Arzneimittel und

Gesundheitsprodukte abgebrochen oder (ii) das Programm läuft aus, bevor Lenvatinib in Belgien kommerziell erhältlich ist (die Dauer des Programms wird von den belgischen Behörden festgelegt).

Wie lange werde ich am Programm teilnehmen?

Wenn Sie sich zur Teilnahme an diesem Programm entschließen und alle Voraussetzungen für die Aufnahme in das Programm erfüllen, werden Sie dauerhaft am Programm teilnehmen, es sei denn:

- 1) Ihre Erkrankung verschlimmert sich,
- 2) bei Ihnen treten inakzeptable Nebenwirkungen auf,
- 3) Sie entscheiden sich, die Einnahme von Lenvatinib oder die Teilnahme an diesem Programm zu beenden,
- 4) das Programm wird aus irgendeinem Grund durch den belgischen Minister für Soziales und Volksgesundheit oder die Föderale Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte gestoppt,
- 5) Lenvatinib wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur zugelassen und ist in Belgien kommerziell erhältlich,
- 6) der behandelnde Arzt ist der Ansicht, dass es für Sie am besten ist, nicht mehr am Programm teilzunehmen,
- 7) Sie halten sich nicht an die Anweisungen des behandelnden Arztes,
- 8) Sie werden schwanger oder
- 9) Sie leiden an anderen Erkrankungen, die eine weitere Einnahme von Lenvatinib nicht zulassen.

Die oben genannten Gründe können auch dann zur Beendigung Ihrer Teilnahme am Programm führen, wenn Sie von sich aus weiter daran teilnehmen möchten.

Wenn Sie zum Zeitpunkt der Einstellung des Programms Lenvatinib immer noch als nicht zugelassenes Arzneimittel erhalten, werden Ihnen Behandlungsmöglichkeiten angeboten werden, die möglicherweise die Fortsetzung der Behandlung erlauben.

Behandlungsdosis

Die Anfangsdosis von 24 mg/Tag Lenvatinib zur Behandlung des Radioiod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wurde auf der Grundlage der Ergebnisse vorheriger klinischer Studien zu Lenvatinib festgelegt. Diese Anfangsdosis hat bei dieser Art von Karzinom mit einer recht hohen, aber gut beherrschbaren Zahl von Nebenwirkungen positive Ergebnisse erbracht. Bei den meisten Patienten, die diese Dosis erhalten haben, waren jedoch wegen der Toxizität Dosisverringerungen erforderlich, sodass ihre Tagesdosis letztendlich deutlich niedriger lag.

Was passiert, wenn ich mich gegen eine Teilnahme am Programm entscheide oder die Teilnahme beende?

Die Teilnahme an diesem Programm ist vollkommen freiwillig. Es steht Ihnen frei, sich gegen die Teilnahme zu entscheiden. Wenn Sie sich für die Teilnahme am Programm entscheiden, können Sie Ihre Meinung später jederzeit wieder ändern. Eine Entscheidung gegen die Teilnahme am Programm oder das Beenden Ihrer Teilnahme am Programm hat keine Auswirkungen auf Ihre Beziehung zu den Mitarbeitern des Programms und Sie müssen keinerlei Sanktionen befürchten. Ihnen gehen keine Leistungen, auch keine Gesundheitsleistungen, verloren, auf die Sie anderenfalls Anspruch hätten.

Was passiert, wenn ich einer Teilnahme an diesem Programm zustimme?

Um herauszufinden, ob Sie an diesem Programm teilnehmen können, werden Sie nach Unterzeichnung dieser Einwilligungserklärung einen Screening-Prozess durchlaufen. Im Rahmen dieses Prozesses werden Sie zu Ihrem allgemeinen Gesundheitszustand und zu Ihrer Krankengeschichte befragt werden. Möglicherweise müssen Sie sich Tests und Verfahren unterziehen, mit denen ermittelt wird, ob Sie für die Teilnahme an diesem Programm geeignet sind, wie zum Beispiel:

- Beurteilung Ihrer Fähigkeit, alltägliche Tätigkeiten zu bewältigen
- Elektrokardiogramm (EKG) – Bei einem EKG werden der Herzrhythmus und die elektrischen Aktivitäten des Herzes aufgezeichnet. Dazu werden an Ihren Armen, Ihren Beinen und auf Ihrer Brust Elektroden (kleine, selbstklebende Sensoren) befestigt. Die Elektroden werden mit einer Maschine verbunden, die die elektrischen Signale der einzelnen Herzschläge aufzeichnet und beobachtet, wie Ihr Herz arbeitet.
- Bluttests:
 - chemische und hämatologische Tests (einschließlich Tests zur Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes)
 - Urin- oder Blutschwangerschaftstest (sofern Sie weiblich sind und schwanger werden könnten). Eine Teilnahme am Programm ist nur möglich, wenn der Schwangerschaftstest negativ ausfällt.
- Urintests zur Überprüfung, ob Ihr Urin Eiweiß oder Zucker enthält
- Messung der Vitalwerte: Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur, Gewicht und Größe
- vollständige körperliche Untersuchung(en)
- CT(s) und/oder MRT(s), die Ihr behandelnder Arzt routinemäßig anordnen wird, um Patienten mit Ihrer Erkrankung zu überwachen und zu kontrollieren, wie Ihre Erkrankung auf die Behandlung anspricht. Dazu können CT(s) und/oder MRT(s) des Gehirns, des Nackens, der Brust, des Bauchraums und des Beckens gehören.
- Sie werden außerdem zu anderen Medikamenten befragt werden, die Sie einnehmen.

Weitere Informationen dazu erhalten Sie von Ihrem behandelnden Arzt.

Nachdem Ihnen alle Ihre Fragen beantwortet wurden und Sie den Eindruck haben, verstanden zu haben, was im Rahmen dieses Programms passieren wird, müssen Sie die Einwilligungserklärung unterschreiben.

Abläufe und Zeitplan des Programms

Sie werden während Ihrer Teilnahme am Programm einmal täglich 24 mg Lenvatinib oral (über den Mund) einnehmen, solange Sie davon profitieren. Lenvatinib wird als Kapsel in den Stärken 10 mg und 4 mg bereitgestellt. Jede Flasche enthält jeweils 30 Kapseln. Für die 24-mg-Dosis müssen Sie einmal am Tag zwei 10-mg-Kapseln und eine 4-mg-Kapsel einnehmen, um auf die Gesamtdosis von 24 mg zu kommen.

Wenn Sie während des Programms Nebenwirkungen irgendwelcher Art bemerken, kann das Medikament vorübergehend abgesetzt und/oder die Dosis verringert oder die Behandlung mit Lenvatinib eingestellt werden. Die Mitarbeiter des Programms werden Ihnen jeweils so viel Lenvatinib aushändigen, dass das Medikament für etwa einen Monat reicht. Jeweils am Beginn eines Zyklus (28 Tage, siehe unten) werden Sie alle nicht verwendeten Kapseln und Flaschen an das Krankenhaus zurückgeben, in dem Sie im Rahmen dieses Programms behandelt werden („Programmstandort“). Lenvatinib sollte stets zur selben Tageszeit, vorzugsweise morgens, mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Wenn Sie nach Einnahme Ihrer Dosis erbrechen, sollten Sie bis zum nächsten Tag keine weitere Dosis einnehmen und die Dosis dann zu Ihrer üblichen Zeit einnehmen. Weitere Informationen zur Dosierung erhalten Sie von den Mitarbeitern des Programms.

In diesem Programm ist jeder Behandlungszyklus 28 Tage lang.

Während des Programms wird Ihr behandelnder Arzt entsprechend seinen Standardvorgehensweisen Untersuchungen zur Beurteilung Ihrer Sicherheit vornehmen, wie zum Beispiel:

- Urintests zur Überprüfung, ob Ihr Urin Eiweiß oder Zucker enthält
- Messung der Vitalwerte: Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, Atemfrequenz und Gewicht
- körperliche Untersuchung(en)
- Sie werden außerdem befragt, welche anderen Medikamente Sie einnehmen und ob es bei Ihnen durch die Einnahme von Lenvatinib Nebenwirkungen gibt.
- Alle 12 Wochen werden CTs/MRTs entsprechend den Standardvorgehensweisen Ihres behandelnden Arztes durchgeführt werden.
- Beim Auftreten von Nebenwirkungen während des Programms kann es sich erforderlich machen, dass Sie öfter zum Programmstandort kommen müssen, bis die Nebenwirkungen verschwunden sind und Ihre weitere Teilnahme am Programm als sicher eingeschätzt wird.

Zusätzliche Tests

- 24-Stunden-Urin-Protein-Tests – Bei Patienten, bei denen in Urintests hohe Eiweißwerte gefunden wurden (siehe Abschnitt „Mit welchen potenziellen Risiken und körperlichen Beschwerden muss ich bei einer Teilnahme am Programm rechnen?“), wird über einen Zeitraum von 24 Stunden der gesamte Urin gesammelt,

den sie ausscheiden. (Sie erhalten dazu ein entsprechendes Behältnis ausgehändigt.) Mit diesem Test soll die Menge an Eiweiß (Protein) ermittelt werden, die die Nieren an den Urin abgeben. Anhand der Ergebnisse dieses Tests werden Entscheidungen zu Ihrer Therapie gefällt. Wenn die Testergebnisse zeigen, dass Ihr Urin hohe Eiweißwerte aufweist, kann die Behandlung mit Lenvatinib vorübergehend eingestellt und/oder die Dosis verringert werden.

Welche Pflichten habe ich während meiner Teilnahme am Programm?

Sie müssen ehrliche und vollständige Angaben zu Ihrer Krankengeschichte machen. Dies betrifft auch Angaben zu allen Medikamenten, die Sie eingenommen haben oder derzeit einnehmen. Außerdem gehören dazu Angaben zu anderen klinischen Forschungsstudien, an denen Sie teilgenommen haben oder an denen Sie während Ihrer Teilnahme am Programm teilnehmen.

Es ist wichtig, die Anweisungen des behandelnden Arztes und der Mitarbeiter des Programms zu befolgen. Es ist wichtig, dass Sie zu allen im Rahmen des Programms festgelegten Besuchsterminen erscheinen. Es ist auch wichtig, dass Sie sich bei der Einnahme von Lenvatinib an den Zeitplan halten.

Es ist wichtig, dass Sie während des Programms den behandelnden Arzt und/oder die Mitarbeiter des Programms über alle Veränderungen Ihres Befindens informieren. Diese Beobachtungen müssen auch dann weitergegeben werden, wenn Sie der Meinung sind, dass sie nichts mit dem Programm zu tun haben. Dazu können auch Veränderungen Ihrer seelischen oder emotionalen Verfassung gehören. Sie werden während des Programms auf Nebenwirkungen untersucht werden. Darüber hinaus werden Sie auf andere Schädigungen oder Krankheiten kontrolliert, die während Ihrer Teilnahme am Programm auftreten können.

Sie dürfen während des Programms bestimmte Medikamente nicht einnehmen. Dies kann auch für Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel gelten. Bevor Sie neben Lenvatinib andere Medikamente einnehmen, müssen Sie zunächst den behandelnden Arzt konsultieren. Diese Medikamente können Medikamente sein, die Ihnen von einem behandelnden Arzt verordnet wurden. Es können aber auch andere Medikamente sein, wie beispielsweise Medikamente gegen Allergien, Husten und Erkältung oder Schmerzmittel. Dies kann auch für Vitamine, Kräuter und Mineralien gelten.

Nur Sie, der Programmteilnehmer, dürfen Lenvatinib einnehmen. Eisai muss dafür sorgen, dass alle Arzneimittel abgerechnet werden. Daher müssen ungenutzte Lenvatinib-Flaschen und -Kapseln an den behandelnden Arzt zurückgegeben werden. Dies gilt auch für alle leeren Lenvatinib-Flaschen.

Mit welchen potenziellen Risiken und körperlichen Beschwerden muss ich bei einer Teilnahme am Programm rechnen?

In jedem Härtefallprogramm können erwartete und unerwartete Nebenwirkungen, Komplikationen und/oder Schädigungen auftreten. Derartige Reaktionen, die zu schweren Schädigungen oder zum Tod führen können, können ohne Verschulden durch Sie, die Mitarbeiter des Programms oder Eisai eintreten.

Lenvatinib ist ein nicht zugelassenes Medikament (eine Therapie, die von der zuständigen Aufsichtsbehörde noch nicht genehmigt wurde), das bisher einer begrenzten Zahl von Probanden in klinischen Studien verabreicht wurde (sein Nebenwirkungsprofil basiert auf der Anwendung bei 1108 Probanden – Stand: 4. August 2014). Es ist nicht möglich, alle Risiken und unerwünschten Wirkungen vorherzusagen, die auftreten können, wenn Ihnen Lenvatinib verabreicht wird. Während dieses Programms können neue Nebenwirkungen auftreten, die hier nicht beschrieben sind. Die unten genannten Nebenwirkungen basieren auf den Informationen, die Eisai zum Stichtag 4. August 2014 vorlagen.

Wie alle Medikamente kann auch dieses Nebenwirkungen hervorrufen, allerdings müssen diese nicht bei jedem Patienten auftreten. Folgende Nebenwirkungen können bei diesem Medikament auftreten.

Informieren Sie Ihren Arzt bitte umgehend, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken – möglicherweise bedürfen Sie einer dringenden medizinischen Behandlung:

- Taubheits- oder Schwächegefühl auf einer Körperseite, schwere Kopfschmerzen, Krampfanfall, Verwirrtheit, Schwierigkeiten beim Sprechen, Änderungen bei der Sehkraft oder Schwindelgefühl – dies können Anzeichen für einen Schlaganfall, Blutungen in Ihrem Gehirn oder die Reaktion Ihres Gehirns auf einen starken Anstieg des Blutdrucks sein.
- Schmerzen oder Druck in der Brust, Schmerzen in den Armen, im Rücken, im Nacken oder im Kiefer, Kurzatmigkeit, schneller oder unregelmäßiger Puls, Husten, bläuliche Verfärbung der Lippen oder Finger, starke Müdigkeit – dies können Anzeichen für ein Herzproblem oder ein Blutgerinnsel in Ihrer Lunge sein.
- Starke Schmerzen im Unterbauch – Ursache dafür kann ein Loch in Ihrer Darmwand oder eine Fistel sein (ein Loch in Ihrem Darm, das über eine röhrenartige Verbindung mit einem anderen Teil Ihres Körpers oder Ihrer Haut verbunden ist).
- Schwarzer, teerartiger oder blutiger Stuhl oder Aushusten von Blut – dies können Anzeichen von Blutungen in Ihrem Körperinneren sein.
- Durchfall, Krankheitsgefühl – dies sind sehr häufige Nebenwirkungen, die dann gefährlich werden können, wenn sie zur Dehydrierung führen, was ein Nierenversagen zur Folge haben kann. Ihr Arzt kann Ihnen Medikamente zur Verringerung dieser Nebenwirkungen geben.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen beobachten.

Andere mögliche Nebenwirkungen sind:

Sehr häufig: kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen

- hoher und niedriger Blutdruck
- Appetitlosigkeit oder Gewichtsverlust
- Krankheitsgefühl, Verstopfung, Durchfall, Unterleibsschmerzen, Verdauungsstörungen
- starkes Müdigkeits- und Schwächegefühl
- Husten oder heisere Stimme
- Schwellung der Beine
- Ausschlag
- trockener, wunder oder entzündeter Mund, seltsamer Geschmack
- Schwellung und Entzündung der Gelenke, steife Muskeln, Knochen und Gelenke
- Schwindelgefühl
- Haarausfall
- Nasenbluten
- Schlafstörungen
- Änderungen bei den Eiweißwerten in Urintests (hoch) und Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Wasserlassen (Urinieren)
- Schmerzen – Muskel-, Gelenk-, Hand- und Fuß-, Kopf-, Rückenschmerzen
- Änderungen bei den Kaliumwerten (niedrig) und Kalziumwerten (niedrig) in Bluttests
- Ergussbildung und langsame Wundheilung – Anzeichen für eine niedrige Anzahl an Thrombozyten (Blutplättchen)

Häufig: kann bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen

- Verlust von Körperflüssigkeiten (Austrocknung)
- Herzrasen
- trockene Haut, Verdicken und Jucken der Haut
- Gefühl des Aufgeblähtseins oder Blähungen
- Schilddrüsenunterfunktion
- Herzprobleme oder Blutgerinnsel in den Lungen (Schweratmigkeit, Brustschmerzen) oder anderen Organen
- Blut im Urin, häufigeres Wasserlassen (Nierenversagen)
- Zahnfleischbluten, Scheidenblutungen oder Aushusten von Blut
- Unwohlsein
- Schlaganfall
- Analfistel
- Änderungen bei den Leberwerten, Nierenwerten, weißen Blutkörperchen (niedrig), Natrium- und Magnesiumwerten (niedrig) und beim schilddrüsenstimulierenden Hormon (hoch) bei Bluttestergebnissen

Gelegentlich: kann bis zu 1 Behandelten von 100 betreffen

- schmerzhafte Entzündung oder Reizung des Afters
- Mini-Schlaganfall
- Leberschaden

Ihr Blutdruck wird während des Programms regelmäßig überprüft. Sollte während des Programms Bluthochdruck bei Ihnen auftreten, werden Sie gebeten werden, blutdrucksenkende Medikamente einzunehmen. Wenn Sie bereits blutdrucksenkende Medikamente einnehmen, kann Ihr behandelnder Arzt die Dosis der Medikation erhöhen oder Ihnen ein anderes blutdrucksenkendes Medikament geben. Wenn Sie an Bluthochdruck leiden, wird der behandelnde Arzt Ihren Blutdruck bei Bedarf häufiger überprüfen.

Ihr Urin wird während des Programms regelmäßig auf das Vorhandensein von Eiweiß getestet werden. Wenn Eiweiß in Ihrem Urin gefunden wird, müssen Sie möglicherweise alle zwei Wochen oder noch häufiger zu Urintests zum Programmstandort kommen. Wenn der Eiweißgehalt in Ihrem Urin steigt oder zu hoch ist, wird die Programmassistentin Sie bitten, über 24 Stunden hinweg Ihren gesamten Urin in einem Behälter zu sammeln, damit überprüft werden kann, wie viel Eiweiß innerhalb eines Tages über Ihren Urin ausgeschieden wird.

Darüber hinaus werden Ihre Bluttestergebnisse auf Anzeichen einer Leberschädigung überwacht. Sollten schwere Nebenwirkungen auftreten, kann es sich erforderlich machen, dass Sie Ihren Arzt häufiger aufsuchen müssen, damit dieser Sie betreuen und Ihre Symptome im Auge behalten kann. Nicht zugelassene Arzneimittel können vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt werden.

Wenn im Laufe des Programms neue Informationen zu Lenvatinib bekannt werden, die sich auf Ihre Sicherheit oder Ihre Bereitschaft zur Teilnahme am Programm auswirken können, werden Sie vom behandelnden Arzt entsprechend benachrichtigt. Es ist möglich, dass Lenvatinib bei Ihnen zu Nebenwirkungen führt, die bisher nicht bekannt sind. Wenn während des Programms eine der genannten Nebenwirkungen oder eine andere Nebenwirkung bei Ihnen auftritt, sollten Sie ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und sich an den behandelnden Arzt oder die Programmassistentin wenden. Es ist wichtig, dem behandelnden Arzt oder der Programmassistentin alle Symptome mitzuteilen, die Sie bemerken, da diese möglicherweise durch Verordnung von Medikamenten behandelt werden können. Bitte teilen Sie den genannten Personen mit, wenn Sie während des Programms Probleme mit Ihrer Gesundheit oder Ihrem Befinden haben. Dabei spielt es keine Rolle, ob diese Ihrer Meinung etwas mit Lenvatinib zu tun haben oder nicht.

Risiken für Schwangere

Die Auswirkungen von Lenvatinib auf das ungeborene Kind sind derzeit nicht bekannt. Laborstudien legen nahe, dass Lenvatinib, wie andere Krebsmedikamente auch, das ungeborene Kind schädigen würde. Es ist daher wichtig, dass Sie Maßnahmen ergreifen, um während Ihrer Teilnahme am Programm nicht schwanger zu werden. Es ist nicht bekannt, ob Lenvatinib in die Muttermilch übergeht. Sollten Sie planen, Ihr Kind zu stillen, können Sie daher nicht an diesem Programm teilnehmen.

Wenn Sie weiblich sind und schwanger werden könnten, wird bei Programmeintritt ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und Sie müssen bestätigen, dass Sie in den

letzten 30 Tagen vor Aufnahme in das Programm keinen ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten. Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie sich bereiterklären, während des gesamten Programms und in den ersten 30 Tagen nach Beendigung Ihrer Behandlung mit Lenvatinib eine sichere Verhütungsmethode zu verwenden. Beispiele für sichere Verhütungsmethoden sind: vollständige Enthaltbarkeit, Intrauterinpeessar (IUP) oder Intrauterinsystem (IUS), Doppelbarrieremethode (Kondom und Diaphragma mit Spermizid-Schaum, -Gel, -Creme usw.), hormonelle Verhütungsmittel, wie beispielsweise oral anzuwendende Verhütungsmittel oder implantierte Verhütungsmittel, oder ein Partner, der sich einer Vasektomie unterzogen hat und in dessen Samenflüssigkeit keine messbare Zahl von Spermien vorhanden ist. Wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel verwenden, müssen Sie mindestens 4 Wochen lang eine konstante Dosis ein und desselben Produkts eingenommen haben, bevor Sie das Programmmedikament einnehmen, und Sie müssen dieses Verhütungsmittel über den gesamten Programmzeitraum hinweg und die ersten 30 Tage nach Absetzung von Lenvatinib kontinuierlich einnehmen. Wenn Sie derzeit sexuell enthalten sind, müssen Sie sich bereiterklären, im Falle sexueller Aktivität während des Programms eine Doppelbarrieremethode der Empfängnisverhütung wie oben beschrieben zu verwenden.

Die Anforderungen an die Empfängnisverhütung gelten für Sie nicht, wenn Sie nicht schwanger werden können, *d. h. wenn auf Sie Folgendes zutrifft:*

- Sie sind weiblich, hatten eine Totaloperation (die Gebärmutter wurde entfernt), eine beidseitige Eierstockentfernung oder eine beidseitige Ligatur der Eileiter und können dies mindestens einen Monat vor Beginn des Programms durch entsprechende Unterlagen belegen.
- Sie sind weiblich und befinden sich in der Postmenopause in der entsprechenden Altersgruppe, wobei die letzte Periode mehr als ein Jahr vor dem Beginn der Programmtherapie zurückliegt.

Wenn Sie männlich sind und eine Partnerin haben, die schwanger werden könnte, müssen Sie und/oder Ihre Partnerin mindestens ab dem ersten Tag der letzten normalen Menstruationsblutung Ihrer Partnerin, während des gesamten Programmzeitraums und in den ersten 30 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit Lenvatinib eine sichere Methode der Empfängnisverhütung (siehe oben) verwenden. Sollte Ihre Partnerin eine hormonelle Verhütungsmethode verwenden, müssen auch Sie eine zusätzliche anerkannte Methode zur Empfängnisverhütung verwenden.

Wenn Sie oder Ihre Partnerin während des Programms schwanger werden, kann es zu Risiken für Sie und Ihr ungeborenes Kind kommen, wobei diese Risiken nicht bekannt sind. Sollten Sie annehmen, dass Sie schwanger sind, müssen Sie daher umgehend den behandelnden Arzt informieren.

Welche anderen möglichen Risiken und körperlichen Beschwerden können auftreten?

Blutentnahme: Im Bereich der Blutentnahmestelle kann es zu lokalen Schmerzen, Ergussbildung, Blutungen, Blutgerinnselbildung und, in seltenen Fällen, zur Entzündung kommen. Während der Blutentnahme selbst sind Schwindel oder Ohnmacht möglich.

Strahlenbelastung: Die Zahl der CTs, denen Sie sich im Rahmen dieses Programms (mindestens alle 12 Wochen) unterziehen müssen, wird nicht höher als die Zahl der CTs sein, die Sie normalerweise bei Nichtteilnahme an diesem Programm absolvieren würden. Wenn Sie ein Jahr lang an diesem Programm teilnehmen, entspricht die Gesamtmenge an Strahlung durch diese CTs der Strahlenmenge, der Sie in etwa 40 bis 50 Jahren durch natürliche Strahlenbelastung ausgesetzt wären. Es besteht das Risiko, dass sich durch die Strahlenbelastung ein zweites Karzinom entwickelt, und Sie sollten mit dem behandelnden Arzt über dieses Risiko sprechen.

Elektrokardiogramm (EKG): Das EKG ist eine bildliche Darstellung der elektrischen Aktivitäten des Herzes. Bei dieser Untersuchung, bei der Sie einige Minuten lang ruhig liegen müssen, werden an Ihrer Brust Elektroden angebracht. Das Anbringen der Elektroden auf der Haut oder das anschließende Entfernen der Elektroden kann etwas unangenehm sein. Wenn Sie männlich sind und Brusthaar haben, muss dieses in den Bereichen, in denen die Elektroden positioniert werden, möglicherweise abrasiert werden.

Medikamente: Bevor Sie während Ihrer Teilnahme an diesem Programm rezeptfreie Medikamente, pflanzliche Arzneimittel, Vitamine oder Nahrungsergänzungsmittel oder andere Arten von Spezialprodukten für Ihre Gesundheit einnehmen, besprechen Sie dies bitte mit dem behandelnden Arzt. Er wird Ihnen mitteilen, ob Sie mit der Einnahme dieser Medikamente beginnen oder deren Einnahme fortsetzen dürfen. Sie sollten auch mit dem behandelnden Arzt sprechen, bevor Sie Medikamente einnehmen, die Ihnen von anderen behandelnden Ärzten verordnet wurden. Damit soll sichergestellt werden, dass es zu keinen schädlichen Wechselwirkungen zwischen Lenvatinib und anderen eingenommenen Medikamenten kommt. Ihr behandelnder Arzt muss möglicherweise diese Medikamente für die Dauer des Programms ändern oder absetzen.

Welche potenziellen Vorteile hat eine Teilnahme an diesem Programm?

Es ist möglich, dass Sie von der Teilnahme an diesem Härtefallprogramm in keiner Weise profitieren. Es kann sein, dass das nicht zugelassene Medikament, Lenvatinib, Ihnen nicht hilft. Ihr Zustand kann sich verbessern, sich verschlechtern oder konstant bleiben. Ihre Teilnahme kann aber zur Gewinnung zusätzlicher Sicherheitsinformationen zu Lenvatinib und/oder zum Radioiod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinom beitragen.

Werde ich eine Vergütung erhalten?

Für die Dauer des Programms wird Ihnen Lenvatinib kostenlos zur Verfügung gestellt. Eine Vergütung anderer Art erhalten Sie für Ihre Teilnahme am Programm nicht.

Werden mir durch die Teilnahme an diesem Programm Kosten entstehen?

Sie müssen für die Teilnahme an diesem Programm nichts bezahlen.

Alle anderen erforderlichen medizinischen Eingriffe, Untersuchungen und Medikamente werden von Ihnen oder Ihrer Krankenversicherung wie üblich und im Rahmen der entsprechenden Erstattungskriterien übernommen werden.

Wenn Sie Fragen zu Behandlungs- und Krankenhauskosten, zum Krankenversicherungsschutz oder zu Aufwendungen im Zusammenhang mit dem Programm haben, besprechen Sie diese bitte mit dem behandelnden Arzt und Ihrer Krankenversicherung. Bitte sprechen Sie dabei auch über die Kosten für die Behandlung von Nebenwirkungen, sollte diese notwendig werden. Andernfalls könnten Ihnen durch Ihre Teilnahme an diesem Programm unerwartete Ausgaben entstehen.

Kann ich meinerseits noch etwas anderes für meine Erkrankung tun?

Es steht Ihnen frei, sich gegen die Teilnahme an diesem Programm zu entscheiden. Der behandelnde Arzt wird mit Ihnen andere Möglichkeiten zur Behandlung Ihres Karzinoms besprechen.

Wie erfahre ich, ob es neue Informationen gibt, die sich auf meine Bereitschaft zur Teilnahme an diesem Härtefallprogramm auswirken könnten?

Sobald während dieses Programms oder anderer Programme, bei denen Lenvatinib angewendet wird, neue Informationen gewonnen wurden, die Einfluss auf Ihre Bereitschaft zur Teilnahme an diesem Programm haben könnten, werden Sie entsprechend informiert. Ihr behandelnder Arzt wird Ihnen die neuen Informationen erläutern und Ihnen bei Ihrer Entscheidung helfen, ob Sie sich im Rahmen dieses Programms weiter mit Lenvatinib behandeln lassen möchten. Sollten Sie sich für die Fortsetzung der Behandlung mit Lenvatinib im Rahmen dieses Programms entscheiden, werden Sie gebeten werden, eine neue, überarbeitete Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Wenn Sie sich aufgrund der neuen Informationen für die Beendigung der Teilnahme am Programm entscheiden oder Ihr behandelnder Arzt beschließt, dass Sie die Teilnahme an diesem Programm in Ihrem eigenen Interesse beenden sollten (er wird Ihnen seine Gründe dafür erläutern), wird Ihr behandelnder Arzt dafür sorgen, dass Sie auch weiterhin die bestmögliche medizinische Versorgung erhalten.

Was passiert, wenn ich meine Teilnahme am Programm beenden möchte?

Es steht Ihnen jederzeit frei, Ihre Teilnahme am Programm zu beenden, indem Sie den behandelnden Arzt entsprechend informieren. Vor einer möglichen Beendigung Ihrer Teilnahme an diesem Programm sollten Sie mit Ihrem behandelnden Arzt sprechen. Wenn Sie Ihre Teilnahme am Programm beenden, wirkt sich dies nicht auf Ihre weitere medizinische Betreuung aus.

Sollten Sie zwar das Programmmedikament nicht mehr erhalten und keine Tests für das Programm mehr absolvieren möchten, aber weiterhin bereit sein, zur Überwachung Ihres Gesundheitszustands beobachtet zu werden, teilen Sie dies bitte dem behandelnden Arzt

oder den Mitarbeitern des Programms mit. Es kann sein, dass der behandelnde Arzt oder die Mitarbeiter des Programms Ihnen einige zusätzliche Fragen stellen. Diese Fragen können sich auch mit den Gründen für den Wunsch nach Beendigung der Teilnahme am Programm befassen. Wenn Sie oder der behandelnde Arzt sich gegen eine Fortsetzung Ihrer Programmteilnahme entscheiden, werden Sie aufgefordert, alle nicht verwendeten Lenvatinib-Kapseln und -Flaschen zurückzugeben. Sie werden außerdem gebeten werden, zu Folgeterminen zur Überwachung Ihres Gesundheitszustands wiederzukommen. Möglicherweise werden Mitarbeiter des Programms danach regelmäßig Kontakt mit Ihnen aufnehmen.

Wenn Sie sich für eine Beendigung Ihrer Teilnahme am Programm entscheiden und auch keine weitere Überwachung Ihres Gesundheitszustands wünschen, müssen Sie dem behandelnden Arzt schriftlich mitteilen, dass Sie nicht möchten, dass (weitere) Informationen zu Nebenwirkungen erfasst werden, die Sie beobachten/beobachtet haben. Falls Sie ursprünglich Ihre Einwilligung in die Erfassung dieser Informationen gegeben haben und sich dies später anders überlegen, können die Informationen, die bereits über Sie erfasst wurden, dennoch weiter verwendet werden. Dies trägt dazu bei, die Zuverlässigkeit des Programms zu gewährleisten.

Andere autorisierte Beteiligte, einschließlich Eisai, dessen Berater, Vertragspartner und Vertreter, können diese Informationen ebenfalls weiter verwenden. Eisai und/oder der behandelnde Arzt sind außerdem dazu verpflichtet, weiterhin alle Ergebnisse aus dem Programm in Bezug auf die Sicherheit von Lenvatinib an die zuständige Aufsichtsbehörde zu melden.

Was passiert, wenn ich während des Programms eine körperliche Schädigung erleide?

Wenn Sie an diesem Programm teilnehmen, können Sie zusätzlich zu den bestehenden Verletzungs- und/oder Erkrankungsrisiken im Zusammenhang mit Ihrer vorhandenen Erkrankung zum Zeitpunkt Ihrer Teilnahme am Programm weiteren Verletzungs- und/oder Erkrankungsrisiken ausgesetzt sein. Bitte lesen Sie dazu den Abschnitt „Mit welchen potenziellen Risiken und körperlichen Beschwerden muss ich bei einer Teilnahme am Programm rechnen?“.

Wenn Sie im Ergebnis Ihrer Teilnahme am Programm verletzt werden oder erkranken, sollten Sie Ihren behandelnden Arzt unverzüglich benachrichtigen, damit er die für Sie zur Verfügung stehenden medizinischen Möglichkeiten ermitteln und Ihnen dabei helfen kann, eine angemessene medizinische Betreuung zu erhalten. Die Kosten dieser Betreuung werden Ihnen oder Ihrem Kostenträger (z. B. Ihrer Krankenversicherung) in der üblichen Weise und gemäß dem geltenden Recht in Rechnung gestellt werden.

Weitere Informationen zur medizinischen Behandlung von körperlichen Schädigungen, die im Zusammenhang mit dem Programm stehen, erhalten Sie von Ihrem behandelnden Arzt oder anderen autorisierten Personen.

Eisai beabsichtigt nicht, für Verletzungen oder Erkrankungen, die für Sie infolge Ihrer Teilnahme an diesem Programm entstanden sein könnten, Schadenersatz zu leisten. Eisai wird keinen Schadenersatz für Lohnausfall leisten.

ALS TEILNEHMER AN DIESEM PROGRAMM VERZICHTEN SIE MIT IHRER UNTERZEICHNUNG DER EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG NICHT AUF IHRE GESETZLICHEN RECHTE ODER IHR RECHT, ÜBER DAS RECHTSSYSTEM EINEN ANSPRUCH GELTEND ZU MACHEN.

Welche (personenbezogenen) Angaben werden erfasst werden und werden meine Angaben vertraulich gehalten werden?

Im Rahmen des Programms werden bestimmte personenbezogene Daten gesammelt (darunter mindestens Ihre Initialen, Ihre eindeutige Referenznummer, Ihr Geschlecht, Ihr Alter und/oder Ihr Geburtsdatum, Ihr Gewicht, Ihre Größe und das Land Ihres Wohnsitzes). Diese Daten werden im Einklang mit den geltenden Datenschutzgesetzen verarbeitet werden.

Darüber hinaus werden wir Sie, allerdings nur nach Ihrer Zustimmung, befragen, wie sich unser Produkt auf Ihre „Lebensqualität“ ausgewirkt hat (mehr dazu am Ende dieses Dokuments). Diese Informationen werden uns helfen, das Programmprodukt zu bewerten, und können (in anonymer oder zusammengefasster Form) Teil der Unterlagen für die Registrierung des Produkts werden.

Alle Ihre personenbezogenen Daten werden im gesetzlich geforderten Umfang vertraulich gehalten (unter besonderer Berücksichtigung des Gesetzes vom 22. August 2002 über die Rechte des Patienten). In diesem Abschnitt wird erläutert, wie die Daten und Informationen genutzt werden, die im Rahmen des Programms über Sie gesammelt wurden. Zu diesen Informationen gehören Sicherheitsinformationen.

Die Daten und Informationen werden vom behandelnden Arzt und/oder von den Mitarbeitern des Programms gesammelt und weitergegeben an:

- Eisai und dessen verbundene Unternehmen
- die Berater von Eisai, die Eisai bei der Durchführung dieses Programms unterstützen, einschließlich der Auftragsforschungsinstitute und -labore
- die entsprechende Ethikkommission (diese hilft zu überwachen, dass die Rechte der Programmteilnehmer respektiert werden und dass das Programm sicher und ethisch korrekt durchgeführt wird).

Eisai kann Ihre Programmdaten und -informationen auch an die zuständige Aufsichtsbehörde weitergeben. Eisai kann Ihre Programmdaten und -informationen auch an andere Behörden weitergeben. Diese Behörden können sich in anderen Ländern befinden. Dies kann der Fall sein, wenn versucht wird, von der zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder ausländischen Behörden eine Zulassung für das nicht

zugelassene Arzneimittel zu erhalten. Programmaufzeichnungen müssen möglicherweise fotokopiert werden. Programmaufzeichnungen können von Eisai gesammelt werden. Programmaufzeichnungen können von der zuständigen Aufsichtsbehörde gesammelt werden. Sie können von der IEC gesammelt werden.

Wenn ein medizinischer Notfall eintritt, können Ihre Programm- und -informationen an Ihren Arzt und das Notfallpersonal übergeben werden. Ein vollständiger Schutz Ihrer Daten kann nicht zugesichert werden, da die Notwendigkeit besteht, die Daten und Informationen an alle diese Parteien zu übergeben. Die Vertraulichkeit Ihrer Daten und Informationen wird aber so weit geschützt werden, wie es die geltenden Gesetze und Vorschriften vorschreiben.

Darüber hinaus sind wir gesetzlich verpflichtet, Ihre Kontaktangaben und die Kontaktangaben Ihres behandelnden Arztes sowie ein Exemplar Ihrer Einwilligungserklärung in einem Zentralregister aufzubewahren. Dieses Zentralregister erlaubt es der zuständigen Aufsichtsbehörde, die Durchführung des Programms zu überwachen und die Rückverfolgbarkeit der Produkte sicherzustellen.

Eisai ist außerdem gesetzlich verpflichtet, eine Datenbank der gemeldeten vermuteten unerwarteten schweren Nebenwirkungen zu unterhalten. Diese Daten werden in verschlüsselter Form aufbewahrt. Sie werden dazu verwendet, die Sicherheit des Produkts zu bewerten, und können an die zuständige Aufsichtsbehörde sowie an die zuständige Erstattungsstelle weitergegeben werden.

Sie haben das Recht, eine Kopie der zu Ihrer Person erfassten personenbezogenen Daten anzufordern und fehlerhafte Angaben korrigieren zu lassen. Bitte beachten Sie, dass der Zugang zu gesundheitsbezogenen Angaben möglicherweise nur über eine medizinische Fachkraft als Mittelsperson bereitgestellt werden kann.

Wer hat das Härtefallprogramm geprüft?

Dieses Härtefallprogramm wurde durch die unabhängige Ethikkommission der Universitaire Ziekenhuizen der KU Löwen überprüft. Diese Kommission hat insbesondere die Patienteninformation und die Einwilligungserklärung geprüft, die Ziele und die vorgeschlagene Vorgehensweise der Behandlung begutachtet und eine positive Stellungnahme zur Durchführung des Härtefallprogramms abgegeben.

An wen kann ich mich wenden, wenn es mir um meine Rechte in diesem Programm geht oder wenn ich Fragen habe?

In den folgenden Fällen können Sie sich an Dr. Katelijne Matthys wenden, den Sie unter der Telefonnummer +32 (0)497 59 14 93 erreichen:

- Sie haben Fragen zum Programm oder zu Ihrer Behandlung mit Lenvatinib.

- Sie benötigen eine medizinische Notfallversorgung oder müssen stationär aufgenommen werden (damit der behandelnde Arzt das zuständige medizinische Personal über Ihre Teilnahme am Programm informieren kann).
- Sie bemerken eine Nebenwirkung oder eine körperliche Schädigung, die im Zusammenhang mit dem Programm steht.

Wenn Sie Fragen zu Ihren Rechten als Programmteilnehmer haben, können Sie sich an die unabhängige Ethikkommission der Universitair Ziekenhuizen K.U.L., Löwen wenden, die Sie unter der Telefonnummer (+32) (0)16 34 86 00 erreichen.

Bitte scheuen Sie sich nicht, alle Fragen zu stellen, die Sie haben. Wenn Sie eine Teilnahme an diesem Härtefallprogramm erwägen, sorgen Sie bitte dafür, dass Ihnen alle Ihre Fragen zufriedenstellend beantwortet werden. Sie werden ein Exemplar dieser Patienteninformation ausgehändigt bekommen. Bewahren Sie dieses zu Ihrer Information sorgfältig auf.

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

NAME DES PROGRAMMS: Härtefallprogramm für Lenvatinib zur Behandlung von Patienten mit progressivem Radioiod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (RR-DTC)

UNTERNEHMEN, DAS FÜR DAS PROGRAMM VERANTWORTLICH ZEICHNET:

Eisai Inc.
300 Tice Boulevard
Woodcliff Lake,
New Jersey 07677
USA

Eisai Ltd. European Knowledge
Centre
Mosquito Way
Hatfield, Hertfordshire
AL10 9SN Großbritannien

ERKLÄRUNG DES PROGRAMMTEILNEHMERS

- Mein behandelnder Arzt hat mir angesichts meiner Erkrankung (Radioiod-refraktäres differenziertes Schilddrüsenkarzinom) eine Behandlung mit Lenvatinib-Hartkapseln vorgeschlagen. Er/sie hat mir die Behandlung, die Folgen, die Nebenwirkungen und die potenziellen Risiken, so weit sie bekannt sind und im Zusammenhang mit dem einzunehmenden Medikament stehen, ausführlich erläutert.
- Ich habe die Informationen zum Programm und die anderen, zur Patienteninformation gehörenden Informationen (insbesondere das Dokument „Wichtige Informationen für den Patienten“) gelesen und verstanden.
- Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen, und diese Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.
- Mir ist bekannt, dass ich ein Exemplar der Patienteninformation und ein unterschriebenes und datiertes Exemplar dieser Einwilligungserklärung ausgehändigt bekomme.
- Mir ist bewusst, dass ich mit der Unterzeichnung dieser Einwilligungserklärung nicht auf meine gesetzlichen Rechte verzichte, die ich andernfalls als Programmteilnehmer oder als Teilnehmer an einem Härtefallprogramm hätte.
- Diese Einwilligungserklärung wird von mir freiwillig und frei von Zwang unterschrieben. Ich stimme der Teilnahme an diesem Programm zu. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten und Informationen, die während des



- Programms zusammengetragen werden, den Angaben in der Patienteninformation entsprechend verwendet und offengelegt werden.
- Mir ist bewusst, dass es mir freisteht, nicht am Programm teilzunehmen oder die Teilnahme am Programm jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Strafe zu beenden. Mir ist bekannt, dass eine derartige Ablehnung oder die Entscheidung, die Programmteilnahme zu beenden, sich nicht negativ auf meine medizinische Behandlung auswirkt.
 - Ich habe verstanden und akzeptiere, dass meine personenbezogenen Daten, einschließlich meiner Kontaktangaben und Meldungen von vermuteten unerwarteten Nebenwirkungen, im Programm erfasst werden müssen. Personenbezogene Daten werden gemäß dem Gesetz vom 22. August 2002 über die Rechte des Patienten und dem Gesetz vom 8. Dezember 1992 über den Schutz des Privatlebens hinsichtlich der Verarbeitung personenbezogener Daten verarbeitet werden.
 - Es kann sein, dass Sie während des Programms und danach aufgefordert werden, Angaben zu Ihrer „Lebensqualität“ zu machen. Sie können frei entscheiden, ob Sie diese Angaben machen möchten.

Teilnehmername [in Druckbuchstaben]

Datum

Name des Zeugen/rechtlichen Vertreters [in Druckbuchstaben]

Datum

ERKLÄRUNG DES BEHANDELNDEN ARZTES

Ich, der/die Unterzeichnende, bestätige, dass ich der Person, die diese Einwilligungserklärung unterzeichnet, das Programm vollständig und gewissenhaft erläutert habe und dass sie nach meinem Eindruck die Art, die Risiken und die potenziellen Vorteile, sofern vorhanden, ihrer Teilnahme an diesem Programm angemessen verstanden hat.

Von: _____
Name des behandelnden Arztes [in Druckbuchstaben]

Datum

ANGABEN ZUR LEBENSQUALITÄT
EQ-5D-3L

Es kann sein, dass Sie während des Programms und danach aufgefordert werden, Angaben zu Ihrer „Lebensqualität“ zu machen. Sie können frei entscheiden, ob Sie diese Angaben machen möchten.

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

Beweglichkeit/Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen .
- Ich habe einige Probleme herumzugehen .
- Ich bin ans Bett gebunden .

Für sich selbst sorgen

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen .
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen .
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen .

Alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen .
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen .
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen .

Schmerzen/Körperliche Beschwerden

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden .
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden .
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden .

Angst/Niedergeschlagenheit

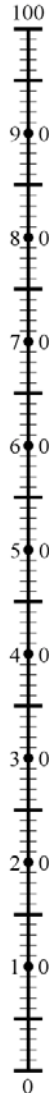
- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert .
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert .
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert .

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der bestdenkbare Gesundheitszustand ist mit einer „100“ gekennzeichnet, der schlechtestdenkbare mit „0“.

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

**Ihr heutiger
Gesundheitszustand**

Best denkbarer
Gesundheitszustand



Schlechtest denkbarer
Gesundheitszustand

