



Summarized Information_English

| | |
|----------------------------------|---|
| Product Name | LENVIMA |
| Active substance | lenvatinib |
| Indication and conditions of use | <p>Lenvatinib is indicated when used in combination with pembrolizumab for the treatment of patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma in adults who have disease progression on or following prior treatment with a platinum-containing therapy in any setting and who are not candidates for curative surgery or radiation.</p> <p>Therapy must be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the treatment of cancer.</p> <p>The starting dose is 20mg/day. Administration of lenvatinib should continue until disease progression or unacceptable toxicity. Dose modifications linked to side effects are managed by the treating physician.</p> |

Conditions, delays and further rules for participation of patients

To be considered eligible to participate in this program, all of the following requirements must be met:

- Female participant age ≥ 18 years
- ECOG performance status of 0 or 1
- The patient is not eligible for a clinical trial running with Lenvatinib and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program
- The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatment options that are reimbursed for the concerned indication, in accordance with clinical guidelines
- Histologically confirmed diagnosis of endometrial carcinoma
- Documented evidence of advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma
- Radiographic evidence of disease progression after 1 prior systemic, platinum-based chemotherapy regimen for endometrial carcinoma. Participants may have received up to 1 additional line of platinum-based chemotherapy if given in the neoadjuvant or adjuvant treatment setting. Note: There is no restriction regarding prior hormonal therapy
- A female participant is eligible to participate if she is not pregnant, not breastfeeding. If the patient is a woman at childbearing age, she agrees to follow the contraceptive guidance during the treatment period and for at least 120 days after the last dose of Lenvatinib + Pembrolizumab
- Adequately controlled blood pressure (BP) with or without antihypertensive medications, defined as BP $\leq 150/90$ mm Hg at screening and no change in antihypertensive medications within 1 week before treatment
- Demonstrate adequate organ function as assessed by clinical judgement of the treating physician upon consideration of haematological (haemoglobin, platelets and white blood cells), renal and hepatic parameters. All screening laboratory assessment should be performed within 10 days prior to treatment initiation

Patients will not be eligible for treatment with lenvatinib under this protocol if any of the following criteria apply:

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- Prior treatment with any treatment targeting VEGF-directed angiogenesis, any anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-PD-L2 agent
- Prior treatment with an agent directed to a stimulatory or co-inhibitory T-cell receptor (eg, CTLA-4, OX 40, CD137) other than an anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-PD-L2 agent, and who discontinued from that treatment due to a Grade 3 or higher immune-related adverse event (irAE)
- Carcinosarcoma (malignant mixed Müllerian tumor), endometrial leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcomas.
- Has a pre-existing Grade ≥ 3 gastrointestinal or non-gastrointestinal fistula.

| | |
|-------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Radiographic evidence of major blood vessel invasion/infiltration. The degree of tumor invasion/infiltration of major blood vessels should be considered because of the potential risk of severe hemorrhage associated with tumor shrinkage/necrosis following lenvatinib therapy. • Clinically significant haemoptysis or tumor bleeding within 2 weeks prior to the first dose of Lenvatinib • Significant cardiovascular impairment within 12 months of the first dose of drug: such as history of congestive heart failure greater than New York Heart Association (NYHA) Class II, unstable angina, myocardial infarction or cerebrovascular accident (CVA), stroke, or cardiac arrhythmia associated with hemodynamic instability • Females who are breastfeeding or pregnant • Greater than 1 prior systemic chemotherapy regimen (other than neoadjuvant or adjuvant) for endometrial carcinoma. Participants may receive up to 2 regimens of platinum-based chemotherapy in total, as long as one is given in the neoadjuvant or adjuvant treatment setting. |
| Duration of the program | <p>This program will start as soon as it is approved by the national competent authorities (FAGG/AFMPS).</p> <p>Lenvatinib will be provided free of charge on an individual patient basis until one of the following scenarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the envisaged indication of Lenvima® is approved by the EMA and reimbursement is approved in Belgium (in which case all ongoing patients shall convert to using commercial supply of Lenvima®); or • the reimbursement procedure has ended (regardless of its outcome) or the reimbursement dossier has been withdrawn; or • the program is discontinued in the light of newly emerged scientific data; or • in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment; or • the patient experiences progression of disease, unacceptable toxicity, patient's or physician's decision to withdraw from the program, whichever comes first. Treatment duration must be in line with the respective PI or SmPC of the product <p>In the event that reimbursement in Belgium is not granted, patients who are included in the program will switch to commercially available Lenvima® if in the clinical judgement of the treating physician the patient is still benefiting from continuation of the treatment. The applicant (Eisai NV/SA) will ensure there will be no treatment pause due to changes in reimbursement status for any of 2 products in Belgium and continuity of treatment will be ensured for patients included in the MNP.</p> |

| | |
|-----------------------------|---|
| Conditions of distribution | <p>Patients will receive lenvatinib at no cost. Lenvatinib will be made available by EISAI upon confirmation by the responsible physician of patient's eligibility based on the prespecified in- and exclusion criteria. The responsible physician will provide his reasoned advice within 48 hours to the responsible of the program. The drug will be delivered at the hospital pharmacy after confirmation of inclusion or receipt of resupply request. EISAI NV/SA will provide the pharmacy of the patient's hospital with a number of packs of Lenvima® corresponding to 6 weeks of treatment with the recommended dose (20 mg PO QD) within 5 days after receiving the request. The initiation and conduct of the treatment with lenvatinib for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician.</p> |
| Responsible of the program | <p>Dr. Laurent Vierin Clos de Lynx, 5 1200 Brussels Email address: laurent.vierin@merck.com Work phone: +32(2)3734349</p> |
| Modalities for the disposal | <p>The medication delivered for an individual patient request in the context of the MNP can only be used for that particular patient. However, unused medication can be transferred to another patient, provided that this patient is included in the MNP and approval from EISAI NV/SA is obtained. EISAI NV/SA will document any transfer of medication from one patient to another and this information will be stored in the central register for at least 10 years. In case unused medication is not transferred to another patient, it needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the MNP.</p> <p>All unused capsules will need to be destroyed by the hospital pharmacist as per standard practice.</p> <p>Any unused medication needs to be returned to EISAI NV/SA or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program.</p> |

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

Adverse reactions reported in patients treated with lenvatinib

Combination with pembrolizumab

Infections and infestation

| | |
|-------------|-------------------------|
| Very common | Urinary tract infection |
| Uncommon | Perineal abscess |

Blood and lymphatic disorders

| | |
|-------------|---|
| Very common | Thrombocytopenia, lymphopenia, Leukopenia, Neutropenia, Anaemia |
|-------------|---|

Endocrine disorders

| | |
|-------------|--|
| Very common | Hypothyroidism, Increased blood thyroid stimulating hormone, Hyperthyroidism |
|-------------|--|

Metabolism and nutrition disorders

| | |
|-------------|---|
| Very common | Hypocalcaemia, Hypokalaemia, Hypercholesterolaemia, Hypomagnesaemia, Decreased weight, Decreased appetite |
| Common | Dehydration |

Psychiatric disorders

| | |
|--------|----------|
| Common | Insomnia |
|--------|----------|

Nervous system disorders

| | |
|-------------|---|
| Very common | Dizziness, Headache, Dysgeusia |
| Uncommon | Posterior reversible encephalopathy syndrome, Cerebrovascular accident, Monoparesis, Transient ischaemic attack |

Cardiac disorders

| | |
|----------|---|
| Common | Prolonged electrocardiogram QT |
| Uncommon | Myocardial infarction, Cardiac failure, Decreased ejection fraction |

Vascular disorders

| | |
|-------------|---------------------------|
| Very common | Haemorrhage, Hypertension |
| Common | Hypotension |

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | |
|-------------|--------------------|
| Very common | Dysphonia |
| Common | Pulmonary embolism |
| Uncommon | Pneumothorax |

Gastrointestinal disorders

| | |
|-------------|---|
| Very common | Diarrhoea, Gastrointestinal and abdominal pains, Vomiting, Nausea, Oral inflammation, Oral pain, Constipation, Dry mouth, Increased lipase, Increased amylase |
| Common | Pancreatitis, Flatulence, Dyspepsia |
| Uncommon | Anal fistula |

Hepatobiliary disorders

| | |
|-------------|---|
| Very common | Increased blood bilirubin, Hypoalbuminaemia, Increased alanine aminotransferase, Increased aspartate aminotransferase, Increased blood alkaline phosphatase |
|-------------|---|

| | | |
|--|---|---|
| | Common | Cholecystitis, Abnormal hepatic function, Increased gamma-glutamyltransferase |
| | Uncommon | Hepatic failure, Hepatic encephalopathy, Hepatocellular damage/hepatitis |
| | Skin and subcutaneous tissue disorders | |
| | Very common | Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, Rash |
| | Common | Alopecia |
| | Uncommon | Hyperkeratosis |
| | Musculoskeletal and connective tissue disorders | |
| | Very common | Back pain, Arthralgia, Myalgia, Pain in extremity |
| | Common | Musculoskeletal pain |
| | Renal and urinary disorders | |
| | Very common | Proteinuria, Increased blood creatinine |
| | Common | Renal failure |
| | Uncommon | Renal impairment, Increased blood urea |
| | General disorders and administration site conditions | |
| | Very common | Fatigue, Asthenia, Oedema peripheral |
| | Common | Malaise |
| | Uncommon | Impaired healing |



Informations résumées_Français

| | |
|--|---|
| Nom du médicament | LENVIMA |
| Nom de la substance active | lenvatinib |
| Indication et conditions d'utilisation | <p>Le lenvatinib est indiqué lorsqu'il est utilisé en association avec le pembrolizumab pour le traitement des patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre avancé ou récurrent chez l'adulte, dont la maladie a progressé lors ou après un traitement antérieur par une thérapie contenant du platine, quel que soit le contexte, et qui ne sont pas candidates à une chirurgie ou une radiothérapie curative.</p> <p>Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins spécialistes expérimentés dans le traitement du cancer.</p> <p>La dose initiale est de 20 mg/jour. L'administration de lenvatinib doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.</p> <p>Les modifications de dose liées à des effets secondaires sont gérées par le médecin traitant.</p> |

Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme

Pour être considéré comme éligible à ce programme, toutes les conditions suivantes doivent être remplies :

- Âge des participantes ≥ 18 ans
- Statut de performance ECOG de 0 ou 1
- La patiente n'est pas éligible pour un essai clinique en cours avec le Lenvatinib et/ou un essai clinique en cours dans l'indication envisagée de ce programme
- La patiente ne peut pas être traitée avec les options thérapeutiques alternatives approuvées et disponibles sur le marché qui sont remboursées pour l'indication concernée, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité.
- Diagnostic confirmé histologiquement de carcinome de l'endomètre
- Preuve documentée de cancer de l'endomètre avancé, récurrent ou métastatique
- Preuve radiographique de la progression de la maladie après une chimiothérapie systémique antérieure à base de platine pour le cancer de l'endomètre. Les participants peuvent avoir reçu jusqu'à une ligne supplémentaire de chimiothérapie à base de platine si elle a été administrée dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant. Note : Il n'y a pas de restriction concernant l'hormonothérapie antérieure
- Une femme peut participer si elle n'est pas enceinte et n'allait pas. Si la patiente est en âge de procréer, elle accepte de suivre les conseils en matière de contraception pendant la période de traitement et pendant au moins 120 jours après la dernière dose de Lenvatinib + Pembrolizumab
- Contrôle adéquat de la pression artérielle (PA) avec ou sans médicaments antihypertenseurs, défini comme une PA $\leq 150/90$ mm Hg lors du dépistage et aucune modification des médicaments antihypertenseurs dans la semaine précédant le traitement
- Démontrer une fonction organique adéquate, évaluée par le jugement clinique du médecin traitant après examen des paramètres hématologiques (hémoglobine, plaquettes et globules blancs), rénaux et hépatiques. Tous les examens de laboratoire de dépistage doivent être effectués dans les 10 jours précédant le début du traitement

Les patients ne seront pas éligibles pour un traitement par lenvatinib dans le cadre de ce protocole si l'un des critères suivants s'applique :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Traitement antérieur avec tout agent anti-VEGF, anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2
- Traitement antérieur avec un agent dirigé contre un récepteur des cellules T stimulateur ou co-inhibiteur (par exemple CTLA-4, OX 40, CD137) autre qu'un agent anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2, et qui a interrompu ce traitement en raison d'un événement indésirable lié

| | |
|-------|---|
| | <p>à l'immunité de grade 3 ou plus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinosarcome (tumeur mixte maligne de Múllerian), léiomyosarcome de l'endomètre et sarcomes stromaux de l'endomètre • Présence d'une fistule gastro-intestinale ou non gastro-intestinale préexistante de grade ≥ 3 • Preuve radiographique d'une invasion/infiltration de vaisseaux sanguins majeurs. Le degré d'invasion/infiltration tumorale des principaux vaisseaux sanguins doit être pris en compte en raison du risque potentiel d'hémorragie sévère associé à la rétraction/nécrose tumorale après le traitement par le lenvatinib • Hémoptysie ou hémorragie tumorale cliniquement significative dans les 2 semaines précédant la première dose de lenvatinib • Insuffisance cardiovasculaire significative dans les 12 mois précédant la première dose du médicament : tels que des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive supérieure à la classe II de la New York Heart Association (NYHA), angine instable, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (AVC), ou arythmie cardiaque associée à une instabilité hémodynamique • Femmes qui allaitent ou qui sont enceintes • Plus d'un régime de chimiothérapie systémique antérieur (autre que néoadjuvant ou adjuvant) pour le CE. Les participants peuvent recevoir jusqu'à 2 régimes de chimiothérapie à base de platine au total, à condition que l'un d'eux soit administré dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant. |
| Durée | <p>Ce programme débutera dès qu'il aura été approuvé par les autorités nationales (FAGG/AFMPS).</p> <p>Le Lenvatinib sera fourni gratuitement à chaque patiente jusqu'à ce que l'un des scénarios suivants se réalise :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'indication envisagée du Lenvima[®] est approuvée par l'EMA et le remboursement est approuvé en Belgique (auquel cas tous les patients en cours seront convertis à l'utilisation de la forme commerciale du Lenvima[®]) ; ou • la procédure de remboursement est terminée (quelle que soit son issue) ou le dossier de remboursement a été retiré ; ou • le programme est interrompu à la lumière de nouvelles données scientifiques ; ou • selon le jugement clinique du médecin traitant, la patiente ne bénéficie plus de la poursuite du traitement ; ou • la patiente connaît une progression de la maladie, une toxicité inacceptable, la décision de la patiente ou du médecin de se retirer du programme, selon la première éventualité. La durée du traitement doit être conforme à la notice publique ou au Résumé des Caractéristiques du Produit. <p>Dans le cas où le remboursement en Belgique ne serait pas accordé, les patientes incluses dans le programme passeront à la forme commerciale du</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Lenvima® si, selon le jugement clinique du médecin traitant, la patiente bénéficie toujours de la poursuite du traitement.</p> <p>Le demandeur (Eisai NV/SA) veillera à ce qu'il n'y ait pas de pause dans le traitement en raison de changements dans le statut de remboursement de l'un des deux produits en Belgique et la continuité du traitement sera assurée pour les patients inclus dans le MNP.</p> |
| Conditions de distribution | <p>Les patientes recevront gratuitement le lenvatinib. Le lenvatinib sera mis à disposition par EISAI après confirmation par le médecin responsable de l'éligibilité de la patiente sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis. Le médecin responsable donnera son avis motivé dans les 48 heures au responsable du programme. Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital après confirmation de l'inclusion ou réception de la demande de réapprovisionnement. EISAI NV/SA fournira à la pharmacie de l'hôpital de la patiente un nombre de boîtes de Lenvima® correspondant à 6 semaines de traitement avec la dose recommandée (20 mg PO QD) dans les 5 jours suivant la réception de la demande. L'initiation et la conduite du traitement au lenvatinib pour une patiente donnée relèveront de l'entière et unique responsabilité du médecin traitant.</p> |
| Responsable | <p>Dr. Laurent Vierin Clos de Lynx, 5 1200 Brussels Adresse e-mail : laurent.vierin@merck.com Téléphone de travail : +32(2)3734349</p> |
| Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités | <p>Les médicaments délivrés pour une demande individuelle de patiente dans le cadre du programme ne peuvent être utilisés que pour cette patiente en particulier. Cependant, les médicaments non utilisés peuvent être transférés à une autre patiente, à condition que cette patiente soit incluse dans le programme et que EISAI NV/SA ait donné son accord. EISAI NV/SA documentera tout transfert de médicaments d'une patiente à une autre et cette information sera conservée dans le registre central pendant au moins 10 ans. Dans le cas où les médicaments non utilisés ne sont pas transférés à une autre patiente, ils doivent être détruits dans un établissement approprié dès que possible après l'arrêt de la prise en charge de la patiente par le programme. Toutes les gélules non utilisées devront être détruites par le pharmacien de l'hôpital conformément à la pratique standard. Tout médicament non utilisé doit être retourné à EISAI NV/SA ou détruit dans un établissement approprié dès que possible après que la patiente a cessé de participer au programme.</p> |
| Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves | <p>Effets indésirables rapportés chez des patients traités par le lenvatinib</p> |
| | <p>Association avec le pembrolizumab</p> |
| | <p>Infections et infestations</p> |
| | <p>Très fréquent Infection urinaire</p> |
| | <p>Peu fréquent Abcès périnéal</p> |
| | <p>Affections hématologiques et du système lymphatique</p> |
| | <p>Très fréquent Thrombopénie, lymphopénie, Leucopénie, Neutropénie, Anémie</p> |
| <p>Affections endocriniennes</p> | |

| | | |
|--|---|---|
| | Très fréquent | Hypothyroïdie, Augmentation de la TSH sanguine*, Hyperthyroïdie |
| | Troubles du métabolisme et de la nutrition | |
| | Très fréquent | Hypocalcémie, Hypokaliémie, Hypercholestérolémie, Hypomagnésémie, Perte de poids, Diminution de l'appétit |
| | Fréquent | Déshydratation |
| | Affections psychiatriques | |
| | Fréquent | Insomnie |
| | Affections du système nerveux | |
| | Très fréquent | Sensations vertigineuses, Céphalées, Dysgueusie |
| | Peu fréquent | Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, Accident vasculaire cérébral, Monoparésie, Accident ischémique transitoire |
| | Affections cardiaques | |
| | Fréquent | Prolongement de l'intervalle QT |
| | Peu fréquent | Infarctus du myocarde, Insuffisance cardiaque, Diminution de la fraction d'éjection |
| | Affections vasculaires | |
| | Très fréquent | Hémorragie, Hypertension |
| | Fréquent | Hypotension |
| | Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | |
| | Très fréquent | Dysphonie |
| | Fréquent | Embolie pulmonaire |
| | Peu fréquent | Pneumothorax |
| | Affections gastro-intestinales | |
| | Très fréquent | Diarrhée, Douleurs gastro-intestinales et abdominales, Vomissements, Nausées, Inflammation buccale, Douleur buccale, Constipation, Sécheresse buccale, Augmentation de la lipase, Augmentation de l'amylase |
| | Fréquent | Pancreatitis/Pancréatite, Flatulences, Dyspepsie |
| | Peu fréquent | Fistule anale |
| | Affections hépatobiliaires | |
| | Très fréquent | Augmentation de la bilirubinémie, Hypoalbuminémie, Augmentation de l'alanine aminotransférase, Augmentation de l'aspartate aminotransférase, Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine |
| | Fréquent | Cholécystite, Fonction hépatique anormale, Augmentation de la gamma-glutamyltransférase |
| | Peu fréquent | Insuffisance hépatique, Encéphalopathie hépatique, Atteinte hépatocellulaire/ hépatite |
| | Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| | Très fréquent | Érythrodysesthésie palmo-plantaire, Eruption cutanée |
| | Fréquent | Alopécie |
| | Peu fréquent | Hyperkératose |
| | Affections musculo-squelettiques et systémiques | |
| | Très fréquent | Dorsalgie, Arthralgies, Myalgies, Extrémités douloureuses |

| | | |
|--|--|---|
| | Fréquent | Douleur musculo-squelettique |
| | Affections du rein et des voies urinaires | |
| | Très fréquent | Protéinurie, Augmentation de la créatininémie |
| | Fréquent | Insuffisance rénale |
| | Peu fréquent | Diminution de la fonction rénale, Augmentation de l'urée sanguine |
| | Troubles généraux et anomalies au site d'administration | |
| | Très fréquent | Fatigue, Asthénie, Œdème périphérique |
| | Fréquent | Malaise |
| | Peu fréquent | Retard de cicatrisation |



Samengevatte informatie_Nederlands

| | |
|----------------------------------|---|
| Naam geneesmiddel | LENVIMA |
| Naam actieve substantie | lenvatinib |
| Indicatie en gebruiksvoorwaarden | <p>Lenvatinib is geïndiceerd bij gebruik in combinatie met pembrolizumab voor de behandeling van patiënten met gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom bij volwassenen bij wie ziekteprogressie optreedt bij of na eerdere behandeling met een platina-bevattende therapie in welke setting dan ook en die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling.</p> <p>De therapie moet worden gestart en gecontroleerd door een gespecialiseerde arts met ervaring in de behandeling van kanker.</p> <p>De startdosis is 20 mg/dag. De toediening van lenvatinib moet worden voortgezet tot progressie van de ziekte of tot onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Dosisaanpassingen als gevolg van bijwerkingen worden bepaald door de behandelende arts.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p> | <p>Om voor deelname aan dit programma in aanmerking te komen, moet aan alle onderstaande eisen worden voldaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vrouwelijke patiënten ≥ 18 jaar • ECOG prestatiestatus van 0 of 1 • De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie met Lenvatinib en/of een klinische studie die loopt in de indicatie van dit programma • De patiënt kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en vergoede alternatieve behandelingen, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of de veiligheid • Histologisch bevestigde diagnose van endometriumcarcinoom. • Gedocumenteerd bewijs van gevorderd, recidiverend of metastatisch endometriumcarcinoom • Radiografisch bewijs van ziekteprogressie na 1 voorafgaande systemische platinum-bevattende chemotherapie voor endometriumcarcinoom. Deelnemers mogen maximaal 1 aanvullende behandeling met platinum-bevattende chemotherapie hebben gehad, indien deze in de neoadjuvante of adjuvante setting is gegeven. Opmerking: Er geldt geen beperking voor eerdere hormonale therapie • De patiënt komt in aanmerking voor deelname als zij niet zwanger is en geen borstvoeding geeft. Als de patiënt een vrouw in de vruchtbare leeftijd is, stemt zij ermee in om de anticonceptiebegeleiding te volgen tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 120 dagen na de laatste dosis Lenvatinib + Pembrolizumab • Adequaet gecontroleerde bloeddruk (BP) met of zonder antihypertensieve medicatie, gedefinieerd als BP $\leq 150/90$ mm Hg bij screening en geen verandering in antihypertensieve medicatie binnen één week voor de behandeling • Aantoonbare adequate orgaanfunctie volgens het klinisch oordeel van de behandelend arts op basis van hematologische (hemoglobine, bloedplaatjes en witte bloedcellen), renale en leverparameters. Alle screeningslaboratoriumonderzoeken moeten binnen 10 dagen voor het begin van de behandeling worden uitgevoerd <p>Patiënten komen niet in aanmerking voor behandeling met lenvatinib volgens dit protocol als een van de volgende criteria van toepassing is:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen • Voorafgaande behandeling met een anti-VEGF-, anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel • Voorafgaande behandeling met een middel gericht tegen een stimulerende of co-inhibitoire T-cel receptor (bv. CTLA-4, OX 40, CD137), anders dan een anti-PD-1, anti-PD-L1 of anti-PD-L2-middel, en die behandeling hebben gestaakt vanwege een immuun-gerelateerde bijwerking van graad 3 of hoger |
|---|--|

| | |
|----------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Carcinosarcoom (maligne gemengde Múllerian tumor), endometrium leiomyosarcoom en endometrium stromale sarcomen • Bestaande gastro-intestinale of niet-gastro-intestinale fistels van graad ≥ 3 • Radiografisch bewijs van grote bloedvatinvastie/infiltratie. De mate van tumorinvastie/infiltratie van grote bloedvaten moet worden overwogen vanwege het potentiële risico van ernstige bloedingen ten gevolge van het verkleinen van de tumor/necrose na behandeling met lenvatinib • Klinisch significant hoesten van bloed of tumorbloeding binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het geneesmiddel • Significante cardiovasculaire stoornis binnen 12 maanden na de eerste dosis van het geneesmiddel: zoals geschiedenis van congestief hartfalen groter dan New York Heart Association (NYHA) klasse II, instabiele angina pectoris, myocardinfarct of cerebrovasculair accident (CVA) beroerte, of hartritme stoornissen geassocieerd met hemodynamische instabiliteit • Vrouwen die borstvoeding geven of zwanger zijn • Meer dan 1 voorafgaande systemische chemotherapieregime (anders dan neoadjuvant of adjuvant) voor endometriumcarcinoom <p>Deelnemers mogen in totaal maximaal 2 chemotherapieregimes op basis van platina krijgen, zolang er maar één wordt gegeven in de neoadjuvante of adjuvante setting</p> |
| Looptijd | <p>Dit programma zal van start gaan zodra het is goedgekeurd door de nationale bevoegde autoriteiten (FAGG/FAMPS).</p> <p>Lenvatinib zal gratis worden verstrekt op individuele basis tot één van de volgende scenario's:</p> <ul style="list-style-type: none"> • de beoogde indicatie van Lenvima® wordt goedgekeurd door het EMA en de terugbetaling is goedgekeurd in België (in welk geval alle patiënten die in het programma zijn opgenomen zullen overschakelen op commercieel beschikbaar product; of • de terugbetalingsprocedure is beëindigd (ongeacht de uitkomst ervan) of het terugbetalingsdossier is ingetrokken; of • het programma wordt stopgezet in het licht van nieuwe wetenschappelijke gegevens; of • naar het klinisch oordeel van de behandelend arts heeft de patiënt niet langer baat bij voortzetting van de behandeling; of • de patiënt ondervindt progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit, besluit van de patiënt of de arts om zich uit het programma terug te trekken, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. De behandelingsduur moet in overeenstemming zijn met de bijsluiters van de Kenmerken van het Product. <p>Indien terugbetaling in België niet wordt toegekend, zullen de patiënten die in het programma zijn opgenomen, overschakelen op commercieel product indien de behandelend arts van oordeel is dat de patiënt nog steeds baat heeft bij voortzetting van de behandeling.</p> |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|--|--|--|-----------|-------------------|------|-----------------|---|--|-----------|--|--------------------------------|--|-----------|---|---|--|-----------|---|
| | De aanvrager (Eisai NV/SA) zal ervoor zorgen dat er geen pauze in de behandeling zal zijn als gevolg van veranderingen in de vergoedingsstatus voor een van de 2 producten in België en de continuïteit van de behandeling zal worden gewaarborgd voor patiënten die in het MNP zijn opgenomen. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Distributievoorwaarden | De patiënten zullen gratis lenvatinib ontvangen. Lenvatinib zal door EISAI ter beschikking worden gesteld na bevestiging door de verantwoordelijke arts dat de patiënt in aanmerking komt op basis van de vooraf gespecificeerde in- en exclusiecriteria. De verantwoordelijke arts zal zijn advies binnen 48 uur aan de verantwoordelijke van het programma geven. Het geneesmiddel zal worden afgeleverd bij de ziekenhuisapothek na bevestiging van inclusie of ontvangst van een verzoek om herbevoorrading. EISAI NV/SA zal de apothek van het ziekenhuis van de patiënt binnen 5 dagen na ontvangst van het verzoek een aantal verpakkingen Lenvima® leveren dat overeenkomt met een behandeling van 6 weken met de aanbevolen dosis (20 mg PO QD). Het starten en uitvoeren van de behandeling met lenvatinib voor een bepaalde patiënt valt onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de behandelend arts. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Verantwoordelijke arts | Dr. Laurent Vierin Clos de Lynx, 5 1200 Brussels Email adres: laurent.vierin@merck.com Werk telefoon: +32(2)3734349 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel | De medicatie die voor een individuele patiëntaanvraag in het kader van het MNP wordt afgeleverd, kan alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt. Ongebruikte medicatie kan echter aan een andere patiënt worden overgedragen, mits deze patiënt in het MNP is opgenomen en hiervoor toestemming van EISAI NV/SA is verkregen. EISAI NV/SA zal elke overdracht van medicatie van de ene patiënt naar de andere documenteren en deze informatie zal gedurende ten minste 10 jaar in het centrale register worden bewaard. Indien ongebruikte medicatie niet aan een andere patiënt wordt overgedragen, moet zij zo spoedig mogelijk nadat de patiënt het MNP heeft verlaten, in een daartoe geschikte faciliteit worden vernietigd. Alle ongebruikte capsules moeten door de ziekenhuisapotheker worden vernietigd volgens de standaardprocedure. Alle ongebruikte medicatie moet worden geretourneerd aan EISAI NV/SA of zo spoedig mogelijk na beëindiging van het MNP door de patiënt in een daartoe aangewezen instelling worden vernietigd. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen | <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Bijwerkingen gemeld bij patiënten behandeld met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Infecties en parasitaire aandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Urinerweginfectie</td> </tr> <tr> <td>Soms</td> <td>Perineaal abces</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Bloed- en lymfestelselaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Trombocytopenie, Lymfopenie, Leukopenie, Neutropenie, Anemie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Endocriene aandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Hypothyroïdie, Verhoogd TSH hormoon in het bloed, Hyperthyreoïdie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Voedings- en stofwisselingsstoornissen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Hypocalciëmie, Hypokaliëmie, Hypercholesterolemie, Hypomagnesiëmie,</td> </tr> </table> | Bijwerkingen gemeld bij patiënten behandeld met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab | | Infecties en parasitaire aandoeningen | | Zeer vaak | Urinerweginfectie | Soms | Perineaal abces | Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | Zeer vaak | Trombocytopenie, Lymfopenie, Leukopenie, Neutropenie, Anemie | Endocriene aandoeningen | | Zeer vaak | Hypothyroïdie, Verhoogd TSH hormoon in het bloed, Hyperthyreoïdie | Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | Zeer vaak | Hypocalciëmie, Hypokaliëmie, Hypercholesterolemie, Hypomagnesiëmie, |
| Bijwerkingen gemeld bij patiënten behandeld met lenvatinib in combinatie met pembrolizumab | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zeer vaak | Urinerweginfectie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Soms | Perineaal abces | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zeer vaak | Trombocytopenie, Lymfopenie, Leukopenie, Neutropenie, Anemie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Endocriene aandoeningen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zeer vaak | Hypothyroïdie, Verhoogd TSH hormoon in het bloed, Hyperthyreoïdie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zeer vaak | Hypocalciëmie, Hypokaliëmie, Hypercholesterolemie, Hypomagnesiëmie, | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|--|
| | Gewichtsverlies, Verminderde eetlust |
| Vaak | Dehydratatie |
| Psychiatrische stoornissen | |
| Vaak | Insomnia |
| Zenuwstelselaandoeningen | |
| Zeer vaak | Duizeligheid, Hoofdpijn, Dysgeusie |
| Soms | Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom, Monoparese, Cerebrovasculair accident, Transient ischemische aanval |
| Hartaandoeningen | |
| Vaak | Verlengd QT op electrocardiogram |
| Soms | Myocardinfarct, Hartfalen, Verlaagde ejectiefractie |
| Bloedvataandoeningen | |
| Zeer vaak | Hemorragie, Hypertensie |
| Vaak | Hypotensie |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | |
| Zeer vaak | Dysfonie |
| Vaak | longembolie |
| Soms | Pneumothorax |
| Maagdarmstelselaandoeningen | |
| Zeer vaak | Diarree, Gastro-intestinale en abdominale pijn, Braken, Nausea, Orale ontsteking, Orale pijn, Constipatie, Droge mond, Verhoogd lipase, Verhoogd amylase |
| Vaak | Pancreatitis, Flatulentie, Dyspepsie |
| Soms | Anusfistel |
| Lever- en galaandoeningen | |
| Zeer vaak | Bilirubine in het bloed verhoogd, Hypoalbuminemie, Alanineaminotransferase verhoogd, Aspartaataminotransferase verhoogd, Verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed |
| Vaak | Cholecystitis, Abnormale leverfunctie, Verhoogd gammaglutamyltransferase |
| Soms | Leverfalen, Hepatische encefalopathie, Hepatocellulaire schade/hepatitis |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | |
| Zeer vaak | Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, Rash |
| Vaak | Alopecia |
| Soms | Hyperkeratose |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | |
| Zeer vaak | Rugpijn, Artralgie, Myalgie, Pijn in ledematen |
| Vaak | Skeletspierpijn |
| Nier- en urinewegaandoeningen | |
| Zeer vaak | Proteïnurie, Verhoogd bloedcreatinine |
| Vaak | Nierfalen |
| Soms | Nierfunctiestoornis, Verhoogd bloedureum |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | |

| | | | |
|--|-----------|---|--|
| | Zeer vaak | Vermoeidheid, Asthenie, Perifeer oedeem | |
| | Vaak | Malaise | |
| | Soms | Verstoorde genezing | |