

Summarized Information  
Informations résumées\_Français  
Samengevatte informatie\_Nederlands

Summarized Information\_English

Product Name	Tepotinib hydrochloride hydrate 250 mg film-coated tablet (equivalent to 225 mg tepotinib), hereafter referred to as “tepotinib”.
Active substance	Tepotinib hydrochloride hydrate (INN tepotinib)
Indication and conditions of use	<p><u>Indication:</u> Treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer harboring mesenchymal-epithelial transition factor gene METexon14 (METex14) skipping alterations.</p> <p><u>Conditions of use:</u> tepotinib is provided as 250 mg of tepotinib hydrochloride hydrate ready-to-use film-coated tablets in packs of 12 wallets, each containing 14 tablets. The recommended dose is 500 mg (two 250 mg tablets) taken orally once daily with food, until disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal.</p> <p>Laboratory assessments of the bone marrow function (platelets, absolute neutrophil count, and haemoglobin), liver function (alanine/aspartate aminotransferase and total bilirubin) and renal function (serum creatinine) prior to starting treatment with tepotinib, and at intervals determined by the treating physician thereafter, is advised. For female patients of childbearing potential and male patients with female partner(s), a contraception/pregnancy check is also advised.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>Physician requests access to Tepotinib via <a href="mailto:medicineaccess@clinigengroup.com">medicineaccess@clinigengroup.com</a> or via +32 (0) 2 200 86 79</p> <p>To be eligible for the compassionate use program, patients must have signed the informed consent and meet the following eligibility criteria:</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The patient is an adult (aged 18 years of age or over) with advanced non-small cell lung cancer with METex14 skipping</li> </ul>

alterations confirmed by a validated test method using nucleic acids isolated from plasma or tumour specimens.

- The female patient of childbearing potential agrees to use effective contraception during tepotinib treatment and for at least 1 week after the last dose.
- The male patient with female partner(s) of childbearing potential agrees to use barrier contraception during tepotinib treatment and for at least 1 week after the last dose.
- This patient is not eligible in any ongoing clinical trial for advanced NSCLC harbouring METex14 skipping alterations
- For a first-line patient who cannot be satisfactorily treated with the approved and reimbursed alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. Note: For patients in first-line treatment eligible for a checkpoint inhibitor monotherapy, benefit-risk should be considered taking into account long-term efficacy outcomes.

Exclusion criteria :

- The female patient is pregnant or breastfeeding (unless willing to stop breastfeeding for the duration of the treatment).
- The patient has unstable brain metastases.
- The patient has known hypersensitivity to tepotinib or any of the excipients of the tablet.
- The patient meets any other criteria that, in the opinion of the treating physician, precludes the patient from participating in the CUP.

The treating physician or appropriate members of his/her team will be able to register eligible consenting patients; order/reorder supply, declare end of treatment or report adverse events for tepotinib using Clinigen's electronic access portal (Cliniport). The requesting physician must electronically complete, in a pseudonymised manner, a patient access form for every patient he wishes to include in the program. Upon submission of the electronic forms and validation by the vendor Clinigen, the responsible physician of Merck nv/sa or in contractual agreement with Merck nv/sa will be notified by Clinigen's customer support and will evaluate the eligibility of the patient. The treating physician will receive the decision (approval or rejection) within a reasonable time frame. If a request is accepted, an initial supply of tepotinib will be provided. For each new order, the resupply section from the patient access form must be completed by the requesting physician. Treatment duration will be in line with the supporting clinical trials, until disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal.

Duration of the program	<p>This program will start as soon as the program will receive authorisation from FAMHP. Tepotinib will be provided free of charge by Merck nv/sa in this structured program on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the Compassionate Use Program, until (whichever comes first):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The product is commercially available in Belgium for this indication (meaning European commission approval) and reimbursed. The applicant will stop to provide the product free of charge and continued administration of tepotinib will from this moment onwards be with the commercially available product.</li> <li>• In the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from the treatment for the respective indication.</li> <li>• New findings with regards to the benefit and risk assessment can lead to termination of the program. Merck nv/sa reserves the right to modify the eligibility criteria or to terminate the program. All patients enrolled in the CUP and benefiting from the treatment at that time will be offered further treatment according to the CUP protocol, but no new patients will be enrolled.</li> <li>• The program will be reviewed regularly by Merck nv/sa. In case of rejection of the marketing authorization application or rejection of the reimbursement, this program will be terminated. The applicant commits itself to let the FAMHP know if the indication authorization has been rejected. Merck nv/sa can decide at any moment to terminate enrolment of new patients to the program.</li> </ul> <p>Merck nv/sa shall remain responsible for the continuation of the program in respect of the patients included in the program before its termination, except if the concerned medicine (tepotinib) is effectively available on the Belgian market for the concerned indication.</p>
Conditions of distribution	<p>The treating physician will send a request for every patient he/she wishes to include in the program and will be able to access the compassionate use protocol and all procedural documents. The responsible physician from Merck nv/sa will evaluate the eligibility of the patient and provide the final response.</p> <p>The treating physician will receive a decision, being approval or rejection, within a reasonable time frame. As soon as the request is approved by the responsible physician from Merck nv/sa, the requester will be informed, and the medication will be delivered at the hospital pharmacy within a reasonable time frame after the product order is placed. Treatment should be initiated under the direction of and supervised by the treating physician.</p>
<u>Responsible physician</u>	<p>Dr. Soetkin Vlassak</p> <p>Certified GP (RIZIV number : 1.09370.46.004)</p>

<p><u>Responsible of the program</u></p>	<p>Merck nv/sa Brusselsesteenweg 288 3090 Overijse Belgium</p> <p>Mobile: +32476666161 E-mail: Soetkin.vlassak@merckgroup.com</p> <p><u>Responsible of the program:</u> Dr. Wim Swyzen – Medical Director Merck nv/sa Brusselsesteenweg 288 3090 Overijse Belgium</p> <p>Mobile: +32496 07 10 40 E-mail: wim.swyzen@merckgroup.com</p> <p><u>Medical information Merck BeLux</u> Phone number: +32 2 686 07 11 E-mail: medical-info-be@merckgroup.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused/remaining medication needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Compassionate Use Program in accordance with local requirements and confirmation of secure destruction will be documented by the treating physician and provided to Merck's vendor Clinigen. The medication</p>

	delivered for an individual patient request in the context of a Compassionate Use Program can only be used for that particular patient.
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>Any adverse events or special situations (including but not limited to e.g. exposure during pregnancy or breastfeeding) experienced by the patients included in the program will be reported by the treating physician to Clinigen via email: <a href="mailto:drugsafety@clinigengroup.com">drugsafety@clinigengroup.com</a></p> <p><u>Contact details of Patient Safety Center BeNeLux:</u></p> <p>Samantha Brankaert – support center manager</p> <p>Pharmaco vigilance phone: +322 686 0819</p> <p><u>Summary of safety profile:</u></p> <p>The safety evaluation of tepotinib is based on data from 448 patients with various solid tumours enrolled in five open-label, single-arm studies, in which patients received tepotinib as a single agent at a dose of 500 mg (equivalent to 450 mg tepotinib hydrochloride hydrate) once daily. This includes 255 patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring <i>METex14</i> skipping alterations included in the main clinical study (VISION).</p> <p>The most common adverse reactions observed in the main clinical study (VISION) were oedema (69.8% of patients), mainly peripheral oedema (60.0%), nausea (26.7%), diarrhoea (26.3%), increase in creatinine (25.9%) and hypoalbuminaemia (23.9%). Most common serious adverse reactions were reported for generalised oedema (2.0%) and peripheral oedema (2.4%).</p> <p>The physician should be informed immediately when a patient experiences adverse events during the treatment. The treating physician will decide about (further) treatment with tepotinib and the appropriate measures to take.</p>

**Table 2. Adverse reactions in patients with NSCLC harbouring METex14 skipping alterations (VISION)**

System organ class/Adverse reaction	Frequency category	Tepotinib N=255	
		All grades %	Grade ≥ 3 %
<u>Metabolism and nutrition disorders</u>			
Hypoalbuminaemia	Very common	23.9	5.5
<u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u>			
ILD <sup>α</sup>	Common	2.4	0.4
<u>Gastrointestinal disorders</u>			
Nausea	Very common	26.7	0.8
Diarrhoea	Very common	26.3	0.4
Vomiting	Very common	12.9	1.2
<u>Hepatobiliary disorders</u>			
Increase in alanine aminotransferase (ALT)	Very common	11.4	3.1
Increase in aspartate aminotransferase (AST)	Common	7.5	1.2
Increase in alkaline phosphatase (ALP)	Common	7.8	0
<u>General disorders and administration site conditions</u>			
Oedema	Very common	69.8	9.4
<u>Investigations</u>			
Increase in creatinine	Very common	25.9	0.4

Increase in amylase	Common	8.6	3.1
Increase in lipase	Common	7.1	3.5

<sup>a</sup>includes terms interstitial lung disease, pneumonitis, acute respiratory failure

## Informations résumées\_Français

Nom du médicament	Comprimés pelliculés de 250 mg (équivalent à 225 mg) de tepotinib(sous forme de chlorhydrate de tepotinib)
Nom de la substance active	Chlorhydrate de tepotinib (INN tepotinib)
Indication et conditions d'utilisation	<p><b>Indication :</b> Traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé présentant des mutations conduisant à un saut de l'exon 14 du gène du facteur de transition mésenchymateux-épithélial METexon14 (METex14).</p> <p><b>Conditions d'utilisation :</b> Tepotinib se présente sous forme de comprimés pelliculés de 250 mg (sous la forme de chlorhydrate de tepotinib) prêts à l'emploi, en boîtes de 12 étuis contenant chacun 14 comprimés. La dose recommandée est de 500 mg (deux comprimés de 250 mg) à prendre par voie orale, une fois par jour avec de la nourriture, jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou retrait du consentement.</p> <p>Il est conseillé de contrôler des paramètres de la fonction de la moelle osseuse (plaquettes, nombre absolu de neutrophiles et hémoglobine), de la fonction hépatique (alanine / aspartate aminotransférase et bilirubine totale) et de la fonction rénale (créatinine sérique) avant le début du traitement par tepotinib et à intervalles réguliers déterminé par le médecin traitant par la suite. Pour les patientes en âge de procréer et les patients de sexe masculin avec partenaire (s) de sexe féminin, un contrôle de la contraception / grossesse est également conseillé.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p>Le médecin demande l'accès à Tepotinib via <a href="mailto:medicineaccess@clinigengroup.com">medicineaccess@clinigengroup.com</a> ou via +32 (0) 2 200 86 79</p> <p>Pour être admissible au programme d'usage compassionnel, les patients doivent avoir signé le consentement éclairé et répondre aux critères d'inclusion suivants :</p>



Critères d'inclusion :

- Le patient est un adulte (âgé de 18 ans ou plus) atteint d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé présentant des mutations conduisant à un saut de l'exon 14 du gène du facteur de transition mésenchymateux-épithélial METexon14 (METex14), confirmé par une méthode de test validée, utilisant des acides nucléiques isolés à partir d'échantillons de plasma ou de biopsies tumorales.
- La patiente en âge de procréer accepte d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par tepotinib et pendant au moins une semaine après la dernière dose.
- Le patient de sexe masculin avec sa (ses) partenaire(s) de sexe féminin en âge de procréer accepte d'utiliser une méthode de contraception « barrière » pendant le traitement par tepotinib et pendant au moins une semaine après la dernière dose.
- Ce patient n'est pas éligible à aucun essai clinique en cours pour un CPNPC avancé présentant des mutations conduisant à un saut de l'exon 14 du gène du facteur de transition mésenchymateux-épithélial METexon14 (METex14)
- Pour un patient en traitement de première intention qui ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et remboursés, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité. Note : Pour les patients en traitement de première ligne éligibles pour une monothérapie par inhibiteur de point de contrôle, le bénéfice-risque doit être considéré en tenant compte des résultats d'efficacité à long terme.

Critères d'exclusion :

- La patiente est enceinte ou allaite (à moins que la patiente soit volontaire pour arrêter l'allaitement pendant la durée du traitement).
- Le patient présente des métastases cérébrales cliniquement instables.
- Le patient présente une hypersensibilité connue au tepotinib ou à l'un des excipients contenus dans les comprimés de tepotinib.
- Le patient répond à tout autre critère qui, de l'avis du médecin traitant, l'empêche de participer au programme.

Le médecin traitant ou des membres appropriés de son équipe pourront enregistrer les patients consentants et éligibles, commander / réapprovisionner, décider la fin du traitement, ou signaler les effets

	<p>indésirables de tepotinib à l'aide du portail d'accès électronique développé par Clinigen (Cliniport). Le médecin demandant le traitement doit remplir électroniquement, de manière pseudonymisée, un formulaire d'accès du patient pour chaque patient qu'il souhaite inclure dans le programme. Lors de la soumission des formulaires électroniques et validation par Clinigen, le médecin responsable de Merck nv / sa ou en accord contractuel avec Merck nv / sa sera informé par le service client de Clinigen et évaluera l'éligibilité du patient. Le médecin traitant recevra la décision (approbation ou rejet) dans un délai acceptable. Si une demande est acceptée, un approvisionnement initial de tepotinib sera fourni dans un délai acceptable. Pour chaque nouvelle commande, la section de réapprovisionnement du formulaire d'accès du patient doit être remplie par le médecin qui fait la demande. La durée du traitement sera conforme aux essais cliniques à l'appui, jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou retrait du consentement.</p>
Durée du programme	<p>Ce programme débutera dès son approbation par l'AFMPS. Tepotinib sera fourni gratuitement par Merck nv / sa dans ce programme structuré sur une base individuelle de patients suivant les critères énoncés dans ce programme, de la mise en place du programme d'usage compassionnel jusqu'à ce que l'un des critères suivants termine le programme (selon ce qui arrive en premier):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le produit est commercialisé en Belgique (est approuvé par la Commission Européenne) pour cette indication et remboursé. Le demandeur cessera de fournir le produit gratuitement et l'administration continue de tepotinib se fera à partir de ce moment-là avec le produit disponible sur le marché.</li> <li>• De l'avis clinique du médecin traitant, le patient ne tire plus aucun bénéfice du traitement dans l'indication concernée</li> <li>• Des nouvelles découvertes concernant l'évaluation du profil bénéfice-risque peuvent conduire à l'arrêt du programme. Merck nv / sa se réserve le droit de modifier les critères d'éligibilité ou de mettre fin au programme. Tous les patients inscrits dans le programme d'usage compassionnel et bénéficiant du traitement à ce moment-là se verront proposer un traitement supplémentaire selon le protocole de ce programme, mais aucun nouveau patient ne sera inscrit.</li> <li>• Le programme sera revu régulièrement par Merck nv / sa. En cas de rejet de la demande d'autorisation de mise sur le marché ou de rejet du remboursement, ce programme sera résilié. Le demandeur s'engage à informer l'AFMPS si l'autorisation de l'indication a été rejetée. Merck nv / sa peut décider à tout moment de mettre fin à l'inscription de nouveaux patients au programme.</li> <li>• Merck nv / sa reste responsable de la poursuite du programme pour les patients inclus dans le programme avant sa fin, sauf si le médicament concerné (tepotinib) est effectivement disponible sur le marché belge pour l'indication concernée.</li> </ul>

<p>Conditions de distribution</p>	<p>Le médecin traitant enverra une demande pour chaque patient qu'il souhaite inclure dans le programme et pourra accéder au protocole d'usage compassionnel et à tous les documents de la procédure. Le médecin responsable de Merck nv / sa évaluera l'éligibilité du patient et fournira la réponse finale.</p> <p>Le médecin traitant recevra une décision, qu'il s'agisse d'approbation ou de rejet, dans un délai acceptable. Dès que la demande est approuvée par le médecin responsable de Merck nv / sa, le demandeur en sera informé et le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans un délai acceptable suivant la commande du produit. Le traitement doit être instauré sous la direction et sous la supervision du médecin traitant.</p>
<p>Médecin responsable &amp; Responsable du programme</p>	<p><u>Médecin responsable :</u> Dr. Soetkin Vlassak Médecin accrédité (numéro iNAMI : 1.09370.46.004)</p> <p>Merck nv/sa Brusselsesteenweg 288 3090 Overijse Belgique</p> <p>Téléphone mobile : +32 476 66 61 61 E-mail: Soetkin.vlassak@merckgroup.com</p> <p><u>Responsable du programme :</u> Dr. Wim Swyzen – Directeur médical Merck nv/sa Brusselsesteenweg 288 3090 Overijse Belgique</p> <p>Téléphone mobile : +32 496 07 10 40 E-mail : wim.swyzen@merckgroup.com</p> <p><u>Information médicale Merck BeLux :</u> Téléphone fixe : +32 (0)2 686 07 11 E-mail : medical-info-be@merckgroup.com</p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament non-utilisé ou restant doit être détruit dans un établissement approprié dès que possible après que le patient a cessé de participer au programme d'usage compassionnel, conformément aux exigences locales, et la confirmation de la destruction sécurisée sera documentée par le médecin traitant et fourni et fourni au partenaire de Merck Clinigen. Le médicament</p>

	<p>délivré à un patient en particulier dans le cadre de ce programme d'usage compassionnel ne peut être utilisé que pour ce patient en particulier.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Tout effet indésirable ou situation particulière (y compris, mais sans s'y limiter, par exemple, une exposition pendant la grossesse ou l'allaitement) subis par les patients(es) inclus(es) dans le programme sera signalé par le médecin traitant à Clinigen par e-mail: <a href="mailto:drugsafety@clinigengroup.com">drugsafety@clinigengroup.com</a>.</p> <p><u>Contact du Centre de sécurité des patients BeNeLux :</u></p> <p>Samantha Brankaert – responsable du centre</p> <p>Téléphone pharmacovigilance : +322 686 0819</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité :</u></p> <p>L'évaluation du profil de sécurité du tepotinib est basée sur les données de 448 patients atteints de diverses tumeurs solides recrutés dans cinq essais cliniques ouverts, à un seul bras, dans lesquelles les patients ont reçu une dose de 500 mg (équivalente à 450 mg de chlorhydrate de tepotinib) de tepotinib en monothérapie une fois par jour. Cela comprend 255 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé présentant des mutations conduisant à un saut METex14 dans l'essai clinique principale (VISION).</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans l'essai clinique principal (VISION) ont été : œdème (69,8% des patients), principalement l'œdème périphérique (60,0%), nausées (26,7%), diarrhée (26,3%), l'augmentation de la créatinine (25,9%) et hypoalbuminémie (23,9%). Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été rapportés pour l'œdème généralisé (2,0%) et œdème périphérique (2,4%).</p> <p>Le médecin doit être informé immédiatement lorsqu'un patient présente des effets indésirables pendant le traitement. Le médecin traitant décidera si le traitement par tepotinib doit être poursuivi et des actions appropriées à prendre.</p>

**Table 2. Adverse reactions in patients with NSCLC harbouring METex14 skipping alterations (VISION)**

System organ class/Adverse reaction	Frequency category	Tepotinib N=255	
		All grades %	Grade ≥ 3 %
<u>Metabolism and nutrition disorders</u>			
Hypoalbuminaemia	Very common	23.9	5.5
<u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u>			
ILD <sup>α</sup>	Common	2.4	0.4
<u>Gastrointestinal disorders</u>			
Nausea	Very common	26.7	0.8
Diarrhoea	Very common	26.3	0.4
Vomiting	Very common	12.9	1.2
<u>Hepatobiliary disorders</u>			
Increase in alanine aminotransferase (ALT)	Very common	11.4	3.1
Increase in aspartate aminotransferase (AST)	Common	7.5	1.2
Increase in alkaline phosphatase (ALP)	Common	7.8	0
<u>General disorders and administration site conditions</u>			
Oedema	Very common	69.8	9.4
<u>Investigations</u>			
Increase in creatinine	Very common	25.9	0.4

Increase in amylase	Common	8.6	3.1
Increase in lipase	Common	7.1	3.5

<sup>a</sup>includes terms interstitial lung disease, pneumonitis, acute respiratory failure

## Samengevatte informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	Tepotinib hydrochloride hydraat 250 mg filmomhulde tabletten (overeenkomend met 225 mg tepotinib), hierna "tepotinib" genoemd.
Naam actieve substantie	Tepotinib hydrochloride hydraat (INN tepotinib)
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p><u>Indicatie</u> :Behandeling van volwassen patiënten met een geavanceerde vorm van niet-kleincellige longkanker met mesenchymale-epitheliale transitiefactoren METexon14 (METex14) overspringende alteraties.</p> <p><u>Gebruiksvoorwaarden</u>: tepotinib is beschikbaar als 250 mg tepotinib hydrochloride hydraat gebruiksklare filmomhulde tabletten in een doosje van 12 strips met elk 14 tabletten. De aanbevolen dosis is 500 mg (twee 250 mg tabletten) die eenmaal per dag bij het eten dient genomen te worden totdat er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt of totdat de patiënt zich terugtrekt.</p> <p>Het is aangeraden dat beenmergfunctie (bloedplaatjes, absolute neutrofiel aantallen, en hemoglobine), leverfunctie (alanine/aspartaat aminotransferase en totaal bilirubine) en nierfunctie (serumcreatinine) worden bepaald in het laboratorium voor de behandeling met tepotinib start en vervolgens op regelmatige tijdstippen zoals bepaald door de behandelende arts. Een controle op contraceptie/zwangerschap wordt ook aangeraden voor vruchtbare vrouwelijke patiënten en voor mannelijke patiënten met vrouwelijke partner(s).</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regels waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Arts vraagt toegang tot Tepotinib aan via <a href="mailto:medicineaccess@clinigengroup.com">medicineaccess@clinigengroup.com</a> of via +32 (0) 2 200 86 79</p> <p>Om in aanmerking te komen voor het 'compassionate use programma' (CUP) dienen patiënten de geïnformeerde toestemming te ondertekenen en te voldoen aan de volgende voorwaarden:</p>

Inclusiecriteria:

- De patiënt is een volwassene (18 jaar of ouder) met een geavanceerde vorm van niet-kleincellige longkanker met *METex14* overspringende alteraties die bevestigd werd door een gevalideerde test, waarbij gebruik gemaakt werd van nucleïnezuren geïsoleerd uit plasma- of tumormonsters.
- De vruchtbare vrouwelijke patiënt stemt er mee in om een effectieve contraceptiemethode te gebruiken tijdens de behandeling met tepotinib en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis.
- De mannelijke patiënt met vruchtbare vrouwelijke partner(s) stemt er mee in om een barrièrevoorbehoedsmiddel te gebruiken tijdens de behandeling met tepotinib en gedurende minstens 1 week na de laatste dosis.
- Deze patiënt komt niet in aanmerking voor een lopend klinisch onderzoek voor gevorderd NSCLC met *METex14* skipping alteraties
- Voor een eerstelijnspatiënt die niet op bevredigende wijze kan worden behandeld met de goedgekeurde en vergoede alternatieve behandelingen, overeenkomstig de klinische richtsnoeren, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of de veiligheid. Opmerking: Voor patiënten in de eerstelijnsbehandeling die in aanmerking komen voor monotherapie met een checkpointinhibitor, moet de verhouding voordelen/risico's worden overwogen, rekening houdend met de resultaten van de werkzaamheid op lange termijn.

Uitsluitingscriteria:

- De vrouwelijke patiënt is zwanger of geeft borstvoeding (tenzij ze ermee instemt om te stoppen met borstvoeding geven tijdens de duur van de behandeling).
- De patiënt heeft instabiele hersenmetastases.
- De patiënt heeft een gekende hypersensitiviteit voor tepotinib of voor een van de tepotinib hulpstoffen in het tablet.

De patiënt voldoet aan alle andere criteria die, naar het oordeel van de behandelende arts, de deelname van de patiënt aan de CUP onmogelijk maken.

Via Clinigen elektronisch portaal (Cliniport) zullen de behandelende arts en bevoegde leden van zijn/haar team geschikt bevonden patiënten en die instemmen deel te nemen aan het CUP kunnen registreren. Via dit portaal zullen zij ook tepotinib kunnen (her)bestellen, nevenwerkingen van tepotinib kunnen melden en de behandeling kunnen stoppen. De aanvragende arts dient op een elektronische en gepseudonimiseerde wijze een patiënt-



	<p>toelatingsformulier te vervolledigen voor elke patiënt die hij wenst te laten deelnemen aan het programma. Na het indienen van de elektronische formulieren en validatie door Clinigen zal de verantwoordelijke arts van Merck nv/sa of de arts onder contractuele overeenkomst met Merck nv/sa op de hoogte worden gebracht door Clinigen's klantenservice en zal hij/zij de geschiktheid van de patiënt evalueren. De behandelende arts zal het besluit (goedkeuring of afkeuring) binnen een redelijke termijn ontvangen. Indien een verzoek wordt goedgekeurd, zal een eerste levering van tepotinib worden bezorgd. Voor elke nieuwe bestelling dient de herbevoorradsingssectie van het patiënt-toelatingsformulier te worden vervolledigd door de behandelende arts. De duur van de behandeling zal in overeenstemming zijn met de ondersteunende klinische studies, totdat er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt of totdat de patient zich terugtrekt.</p>
Looptijd van het programma	<p>Dit programma zal starten zodra het programma goedkeuring krijgt van het FAGG. Tepotinib zal in dit programma gratis ter beschikking worden gesteld door Merck nv/sa op een individuele patiënt-basis volgens de criteria geformuleerd in dit programma vanaf de aanvang van het 'compassionate use programma' tot (hetgeen eerst komt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het product commercieel beschikbaar is in België voor deze indicatie (d.w.z. goedkeuring door de Europese commissie) en terugbetaald wordt. De aanvrager zal stoppen met het gratis verstrekken van dit product en verder gebruik van tepotinib zal vanaf dit moment via het commercieel beschikbare product zijn.</li> <li>• De patiënt, naar het klinisch oordeel van de behandelende arts, niet langer baat heeft bij de behandeling voor de respectievelijke indicatie.</li> <li>• Nieuwe inzichten met betrekking tot de risico-baten analyse kunnen leiden tot het beëindigen van het programma. Merck nv/sa behoudt het recht om de subsidiabiliteitscriteria te wijzigen of om het programma te beëindigen. Alle patiënten die deelnemen aan het CUP en die op dat moment baat hebben bij de behandeling zullen verdere behandeling krijgen aangeboden volgens het CUP-protocol, maar er zullen geen nieuwe patiënten worden opgenomen.</li> <li>• Het programma zal op regelmatige basis worden beoordeeld door Merck nv/sa. In het geval de aanvraag voor marketing autorisatie of terugbetaling wordt geweigerd, zal het programma worden beëindigd. De aanvrager verbindt zich ertoe om het FAGG op de hoogte te stellen indien de indicatie autorisatie werd geweigerd. Merck nv/sa kan op ieder moment beslissen om geen nieuwe patiënten in het programma op te nemen.</li> <li>• Merck nv/sa blijft verantwoordelijk voor de voortzetting van het programma voor de patiënten opgenomen in het programma vóór de beëindiging ervan, tenzij het betrokken geneesmiddel (tepotinib) daadwerkelijk beschikbaar is op de Belgische markt voor de betrokken indicatie.</li> </ul>

Distributievoorwaarden	<p>De behandelende arts zal een aanvraag indienen voor iedere patiënt die hij/zij wil betrekken in het programma en zal de mogelijkheid hebben om het 'compassionate use' Protocol en alle documenten die betrekking hebben op de procedures te raadplegen. De verantwoordelijke arts van Merck nv/sa zal de geschiktheid van de patiënt beoordelen en een finaal antwoord bezorgen.</p> <p>De behandelende arts zal de beslissing, hetzij goed- of afkeuring, binnen een redelijke termijn ontvangen. Van zodra de aanvraag is goedgekeurd door de verantwoordelijke arts van Merck nv/sa zal de aanvrager op de hoogte worden gesteld en zal het geneesmiddel binnen een redelijke termijn na orderplaatsing worden geleverd aan de ziekenhuisapothek. De behandeling dient te worden gestart onder leiding en toezicht van de behandelende arts.</p>
Verantwoordelijke arts & programmaverantwoordelijke	<p><u>Verantwoordelijke arts:</u></p> <p>Dr. Soetkin Vlassak Gecertificeerde arts (RIZIV nummer: 1.09370.46.004)</p> <p>Merck nv/sa Brusselsesteenweg 288 3090 Overijse Belgium</p> <p>Telefoon: +32476666161 E-mail: <a href="mailto:Soetkin.vlassak@merckgroup.com">Soetkin.vlassak@merckgroup.com</a></p> <p><u>Programmaverantwoordelijke:</u></p> <p>Dr. Wim Swyzen – Medical Director Merck nv/sa Brusselsesteenweg 288 3090 Overijse Belgium</p> <p>Telefoon: +32496 07 10 40 E-mail: <a href="mailto:wim.swyzen@merckgroup.com">wim.swyzen@merckgroup.com</a></p> <p><u>Medische informatie Merck BeLux:</u> Telefoon: +32 2 686 07 11 E-mail: <a href="mailto:medical-info-be@merckgroup.com">medical-info-be@merckgroup.com</a></p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Elk ongebruikt/overblijvend geneesmiddel dient vernietigd te worden in een geschikte instelling vanaf de stopzetting van de betrokkenheid van de patiënt in het 'Compassionate Use Programma' in overeenstemming met de lokale

	<p>vereisten en de bevestiging van de veilige vernietiging dient gedocumenteerd te worden door de behandelende arts en bezorgd te worden aan Clinigen. Het geneesmiddel dat geleverd werd voor een individuele patiëntaanvraag kan enkel worden gebruikt voor die specifieke patiënt.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen</p>	<p>Elke nevenwerking of speciale situatie (zoals, maar niet beperkt tot, blootstelling tijdens zwangerschap of borstvoeding) die worden ervaren door de patiënten opgenomen in het programma, zullen door de behandelende arts aan Clinigen worden gemeld via email: <a href="mailto:drugsafety@clinigengroup.com">drugsafety@clinigengroup.com</a>.</p> <p><u>Contactgegevens Patient Safety Center BeNeLux:</u> Samantha Brankaert – support center manager Farmacovigilantie telefoon: +322 686 0819</p> <p><u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel:</u></p> <p>De veiligheidsevaluatie van tepotinib is gebaseerd op data van 448 patiënten met verschillende solide tumoren die deelnamen aan vijf open-label studies met één onderzoeksarm, waarin patiënten eenmaal per dag een dosis van 500 mg (gelijk aan 450 mg tepotinib hydrochloride hydraat) tepotinib als monotherapie kregen. Hieronder zijn 255 patiënten inbegrepen met geavanceerde niet-kleincellige longkanker met METex14 overspringende alteraties die deelnamen aan de belangrijkste klinische studie (VISION).</p> <p>De meest voorkomende bijwerkingen gemeld in de belangrijkste klinische studie (VISION) waren: oedeem (69.8% patiënten), voornamelijk perifeer oedeem (60.0%), misselijkheid (26.7%), diarree (26.3%), verhoging van creatinine (25.9%) en hypoalbuminemie (23.9%). De meest voorkomende ernstige gerapporteerde bijwerkingen waren gegeneraliseerd oedeem (2.0%) en perifeer oedeem (2.4%).</p> <p>De arts moet onmiddellijk worden geïnformeerd wanneer een patiënt tijdens de behandeling bijwerkingen ervaart. De behandelende arts beslist over (verdere) behandeling met tepotinib en de te nemen maatregelen.</p>

**Table 2. Adverse reactions in patients with NSCLC harbouring METex14 skipping alterations (VISION)**

System organ class/Adverse reaction	Frequency category	Tepotinib N=255	
		All grades %	Grade ≥ 3 %
<u>Metabolism and nutrition disorders</u>			
Hypoalbuminaemia	Very common	23.9	5.5
<u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u>			
ILD <sup>α</sup>	Common	2.4	0.4
<u>Gastrointestinal disorders</u>			
Nausea	Very common	26.7	0.8
Diarrhoea	Very common	26.3	0.4
Vomiting	Very common	12.9	1.2
<u>Hepatobiliary disorders</u>			
Increase in alanine aminotransferase (ALT)	Very common	11.4	3.1
Increase in aspartate aminotransferase (AST)	Common	7.5	1.2
Increase in alkaline phosphatase (ALP)	Common	7.8	0
<u>General disorders and administration site conditions</u>			
Oedema	Very common	69.8	9.4
<u>Investigations</u>			
Increase in creatinine	Very common	25.9	0.4

Increase in amylase	Common	8.6	3.1
Increase in lipase	Common	7.1	3.5

<sup>a</sup>includes terms interstitial lung disease, pneumonitis, acute respiratory failure