

## INFORMATIEFORMULIER VOOR VOLWASSEN PATIENTEN DIE DEELNEMEN AAN HET COMPASSIONNATE USE (CUP) PROGRAMMA OF PROGRAMMA VOOR GEBRUIK IN MEDISCHE NOODGEVALLEN

**Het gebruik van entrectinib voor de behandeling van volwassen patiënten met NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*)-fusiepositieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren in het kader van een noodprogramma voor gebruik in medische nood**

### I. Belangrijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen aan het programma

Uw behandelende arts stelt u, voor de behandeling van een NTRK-fusie positieve gevorderde of gemetastaseerde solide tumor, een therapie voor met entrectinib binnen een noodprogramma voor medische noodgevallen.

Voordat u beslist over uw deelname aan dit noodprogramma voor medische noodgevallen, willen we u wat meer informatie geven over wat dit betekent voor u. Wij leggen uit wat de voordelen en risico's voor u kunnen zijn en wat het programma praktisch voor u betekent. Zo kunt u een beslissing nemen met volledige kennis van de gevolgen. Dit wordt "geïnformeerde toestemming" genoemd. Voordat u toestemt om de behandeling te ontvangen, is het belangrijk dat u de uitleg hieronder over het geneesmiddel leest en begrijpt. Indien u vragen heeft omtrent entrectinib, beslis dan pas om de behandeling wel of niet te ondergaan nadat al uw vragen beantwoord zijn.

Dit document bestaat uit 2 delen: essentiële informatie die nodig is voor uw beslissing en uw schriftelijke toestemming.

#### WAT IS EEN NOODPROGRAMMA VOOR MEDISCHE NOODGEVALLEN?

Een noodprogramma voor medische noodgevallen biedt patiënten met ernstige/invaliderende medische aandoeningen, maar met beperkte behandelingsmogelijkheden, vroege toegang tot nieuwe medicijnen die wel al effectief zijn gebleken in klinisch onderzoek maar die momenteel geëvalueerd worden door de regelgevende autoriteiten vooraleer deze gecommmercialiseerd kunnen worden op de Belgische markt.

Deze behandeling kadert in het noodprogramma voor medische noodgevallen dat tot doel heeft entrectinib beschikbaar te maken voor patiënten zoals uzelf, waarvoor er geen andere geschikte behandeling is en die, in de opinie en klinische beoordeling van de behandelende arts, baat zouden hebben bij een behandeling met dit geneesmiddel.

#### WAT IS ENTRECTINIB?

Entrectinib is een geneesmiddel dat werd ontwikkeld door Roche.

Deze werkzame stof, entrectinib, is een experimenteel geneesmiddel dat oraal wordt ingenomen en dat de door veranderingen in de NTRK-genen geactiveerde tumorgroei blokkeert.

### WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Klinische studies hebben aangetoond dat uw type kanker, die een verandering vertoont van een bepaalde gen fusie, NTRK1, NTRK2 of NTRK3 genoemd, mogelijk reageert op behandeling met entrectinib. Het geneesmiddel werd in studie-verband gebruikt voor de behandeling van patiënten van verschillende leeftijdsgroepen met een NTRK-fusie positieve solide tumor die zich in een gevorderd of uitgezaaid stadium bevinden.

### HOE WERKT DIT MIDDEL?

Ongeacht de locatie kan aan de oorsprong van een tumor, een verandering in een gen, een zogenaamde gen-mutatie of gen-fusie, liggen. Een voorbeeld van zo'n gen-fusie is deze ter hoogte van het TRK1, 2 of 3 gen. Dergelijke tumoren werden tot op heden standaard behandeld met niet-gerichte therapieën. Entrectinib is een geneesmiddel dat behoort tot de targeted of gerichte therapieën. Dit houdt in dat het geneesmiddel in de tumorcellen bindt op een receptor die geactiveerd werd door de gen wijziging. Deze activatie houdt de tumorgroei in stand. Door te gaan binden op de receptor in de cellen, blokkeert entrectinib de verdere groei van de tumorcellen.

In dit programma zal entrectinib ter beschikking worden gesteld aan volwassen patiënten, met verschillende types kanker, maar allemaal met de NTRK-gen fusie.

Entrectinib is alleen verkrijgbaar in de apotheek van uw ziekenhuis, nadat het voorgeschreven is door een specialist die ervaring heeft met de behandeling van dergelijke tumoren.

### INFORMATIE OVER DE RISICO'S BIJ EEN BEHANDELING MET ENTRECTINIB

Serumtesten, zoals een leverfunctietest, een nierfunctietest en een hematologische test kunnen herhaaldelijk worden uitgevoerd, zoals klinisch nodig volgens uw arts. Door het nauwkeurig opvolgen van neveneffecten en klinische labo-testen (hematologie, biochemie), opvolgvisites bij uw arts, inclusief een lichamelijk onderzoek, een oogonderzoek, ECG en vitale functietesten zal uw veiligheid worden gegarandeerd. De patiënt zal dan ook op regelmatige basis op controle gevraagd worden bij de behandelende arts.

#### Tests en controles

Voordat u met uw behandeling begint, zal uw arts uw algemene gezondheid controleren, evenals een oogtest, een bloedtest en een urinetest uitvoeren. Tijdens het verloop van uw behandeling zal uw arts bloedtesten uitvoeren. Indien uw arts dat nodig acht kunnen bijkomende onderzoeken volgen. Uw arts zal uw gezondheid opvolgen door u uit te nodigen voor geregelde visites in te plannen.

#### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast entrectinib nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw behandelend arts.

Dit is vooral belangrijk als u de volgende (genees)middelen gebruikt, aangezien deze het effect van entrectinib kunnen beïnvloeden: Bepaalde anti-epileptica: enzyme-inducing anti-epileptic drugs (EIAEDs) zoals Carbamezipine, oxcarbazepine, phenytoin, Fosphenytoin, Phenobarbitaln Primidone.

Dexamethasone of andere glucocorticoiden, kruidentherapieën, en het eten of drinken van pompelmoes(sap). Boceprevir, clarithromycine, conivaptan, indinavir, itraconazole ketoconazole, lopinavir, ritonavir, miefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycine, voriconazole, alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl pimozone, quinidine, sirolimus, tacrolimus, celecoxib, atomoxetine, desipramine, dextromethorphan, metoprolol, nebivolol, perphenazine, tolterodine, venlafaxine, alfentanil, aprepitant, budesonide, busiprone, conivaptan, darifenacin, darunavir, dasatinib, dronedarone, eletriptan, eplerenone, everolimus, felodipine, lurasidone, maraviroc, midazolam, nisoldipine, quetiapine, saquinavir, sildenafil, simvastatin, tolvaptan, tripranavir, triazolam, ticagrelor, vardenafil, warfarine, thioridazine, pimozone, alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl pimozone, quinidine. Antiarrhythmica, antipsychotica, antibiotic, antidepressiva, antiemetica.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- De patiënte is niet zwanger; de behandeling moet permanent worden stopgezet in het geval van een zwangerschap.
- Vrouwelijke patiënten dienen akkoord te gaan geen borstvoeding te geven gedurende de hele periode weergegeven volgens het protocol.
- Een zeer efficiënte methode van contraceptie dient te worden gebruikt, aangezien er onvoldoende toxiciteitsdata (volgens richtlijn ICH S9) inzake reproductie en prenatale ontwikkeling gekend zijn (tot 6 maanden na uw laatste inname van entrectinib).

#### Rijvaardigheid en het gebruik van machines

De invloed van dit geneesmiddel op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te gebruiken, is niet gekend.

#### ALS U BESLUIT DE BEHANDELING MET ENTRECTINIB TE AANVAARDEN:

- Gelieve altijd de juiste informatie te verstrekken over uw medische voorgeschiedenis en uw huidige medische toestand.
- Gelieve uw behandelende arts over elk gezondheidsprobleem dat u gedurende de behandeling hebt in te lichten.
- Gelieve uw behandelende arts te informeren over alle geneesmiddelen op voorschrift en alle Zelfzorggeneesmiddelen die u neemt. Dat geldt ook voor vitaminen, kruiden en andere soorten therapieën.
- Gelieve uw behandelende arts over om het even welk nieuw geneesmiddel dat u gedurende het CU programma begint te nemen, in te lichten.
- Gelieve geen andere geneesmiddelen in te nemen of de dosis te wijzigen van de medicatie die u inneemt, tenzij uw behandelende arts deze op voorhand goedgekeurd heeft.

## HOE WORDT ENTRECTINIB GEBRUIKT?

Entrectinib capsules worden oraal toegediend volgens een dagelijks doseringsschema van 600 mg per dag ( $\geq 18$  jaar) in herhaalde cycli van 4 weken. Entrectinib moet op ongeveer hetzelfde moment doorheen de dag ingenomen worden. Patiënten die vermoeidheid, misselijkheid of andere milde vormen van tolerabiliteitsproblemen of nevenwerkingen ervaren, worden aangeraden de medicatie 's avonds in te nemen. Patiënten die niet in staat zijn capsules te slikken, wordt aangeraden entrectinib te mengen met een theelepeltje (5ml) vloeibare voeding of vloeistof en dit volledig in te nemen. Voedsel en vloeistoffen moeten op of onder kamertemperatuur zijn.

Management of opvolging van ongewenste effecten of nevenwerkingen kunnen eventueel een tijdelijke stopzetting, een dosis reductie of stopzetting van de behandeling met entrectinib vereisen. Dit hangt af van het individuele onderzoek van de veiligheid en tolerabiliteit of verdraagzaamheid van de patiënt door de behandelende arts.

Entrectinib moet bewaard worden in de originele verpakking beneden 25°C.

### Hoelang duurt de behandeling?

Uw arts zal u dit middel blijven geven tot u er geen voordeel meer van ondervindt. Als de bijwerkingen echter te erg worden, dan kan de behandeling stopgezet worden.

### Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer entrectinib gebruikt dan u zou moeten krijgen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Dit is belangrijk omdat u misschien bijwerkingen kunt krijgen. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

### Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Indien een patiënt een dosis mist, mag deze gemiste dosis enkel ingehaald worden indien de patiënt zich dit binnen een tijdspanne van 12h herinnert. Na dit tijdsframe, dienen de patiënten de volgende dosis pas in te nemen op de volgende dag, zoals gepland, zonder te compenseren voor de gemiste dosis (zelfs indien de laatste inname uitgebraakt werd).

### Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van entrectinib zonder te overleggen met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## HOELANG DUURT HET CU PROGRAMMA?

De duur van de behandeling zal afhangen van hoe goed uw ziekte op entrectinib reageert. U kan de behandeling verderzetten zolang uw arts meent dat u baat heeft bij de behandeling. De behandeling kan stopgezet worden, zelfs zonder uw instemming, indien uw ziekte verergert of u geen baat heeft bij de behandeling, indien blijkt dat u het geneesmiddel niet verdraagt omwille van ernstige bijwerkingen, of indien u zich niet aan de aanwijzingen in verband met de behandeling houdt.

## WAT ZIJN DE MOGELIJKE BIJWERKINGEN?

Zoals elk geneesmiddel kunnen ook deze geneesmiddelen bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. U moet onmiddellijk uw arts verwittigen wanneer u een bijwerking ondervindt. In de lijst hieronder staan de meest frequente bijwerkingen vermeld. Een graad twee bijwerking is een matige tot ernstige nevenwerking die kan leiden tot een opname in het ziekenhuis.

Neurologische effecten: De volgende neurologische events (nevenwerkingen thv het zenuwstelsel) werden reeds gerapporteerd: dysgeusie (smaakstoornis), paresthesie (een stoornis in de gevoelssensatie), en cognitieve stoornissen (stoornissen in de waarneming of aandacht, geuit als verwardheid, verstoring van de wandelgang, duizeligheid, onduidelijk praten, spierzwakte, geheugenstoornissen en problemen met het zicht).

Gewichtstoename: Er werd een trend voor gewichtstoename geobserveerd. Over alle studies heen werd bij 87 (22%) patiënten een gewichtstoename ervaren; bij 68 (17%) patiënten werd een gewichtstoename ervaren die geassocieerd werd met de behandeling. Van alle behandeling-geassocieerde events waren 55/68 (81%)  $\leq$ graad 2.

Perifeer oedeem: Perifeer oedeem of vochtophoping, vochtretentie, en pulmonair oedeem werden gerapporteerd. Elk van deze events werd opgelost met een dosis-onderbreking en/of dosis reductie of vermindering, zoals nodig. Perifeer oedeem werd het meest frequent gerapporteerd. Over alle studies heen, werd bij 97 (25%) patiënten perifeer oedeem ervaren; bij 46 (12%) patiënten werd dit geassocieerd met de behandeling. Van alle behandeling-geassocieerde events, waren er 45/46 (98%)  $\leq$ graad 2 events.

Hypotensie: Hypotensie (een verlaagde bloeddruk) en orthostatische hypotensie (een plotselinge bloeddrukdaling) werden gerapporteerd. Over alle studies heen, ervoeren 56 (14%) patiënten hypotensie; bij 15 (4%) van de patiënten werd dit event geassocieerd met de behandeling. Bij zes (1.5%) patiënten werd een orthostatische hypotensie waargenomen; bij 2 (0.5%) patiënten werd dit event geassocieerd met de behandeling, waarvan één graad 1 en één graad 3 event. Van alle events geassocieerd met de behandeling, waren er 13/15 (87%)  $\leq$ graad 2 events.

Anemie of bloedarmoede: Graad 1 en 2 anemie, neutropenie (een daling in de witte bloedcellen), en een daling in het aantal lymfocyten (een type witte bloedcel) werden waargenomen. De meeste van deze events vereisen geen interventie en/of kunnen vrij eenvoudig aangepakt worden door de dosis aan te passen. Over alle studies heen ervoeren 93 (24%) patiënten anemie; 43 (11%) patiënten werden deze events geassocieerd met de behandeling. Van alle events die geassocieerd werden met de behandeling waren er 27/43 (63%)  $\leq$ graad 2 events.

Gestegen creatinine: Matige stijgingen in het serum creatinine werden geobserveerd, ongeacht de de graad van herstel na het stopzetten van de medicatie. Doorheen alle studies, werd bij 84 (21%) patiënten een gestegen creatinine waargenomen; bij 55 (14%) patiënten werd dit event geassocieerd met de behandeling. Van alle events geassocieerd met de behandeling, waren er 53/55 (96%)  $\leq$ graad 2 events.

Gezichtsstoornissen en oogaandoeningen: Van alle oogaandoeningen en gezichtsstoornissen dewelke werden gerapporteerd over alle studies heen (wazig zicht, diplopie of dubbel zien, fotofobie (lichtschuw zijn), droge ogen, een abnormaal gevoel in het oog, conjunctivitis (een ontsteking van het oogslimvlies), vertroebeling van de cornea, oogirritatie, oogpijn, oedeem van het ooglid, halo's of heldere cirkels zien, toename van het traanvocht, verminderd scherpe zicht, scotoom (een blinde vlek of uitval van een stukje gezichtsveld), vlekken in het zicht (glasvochttroebeling), is een wazig zicht het meest waarschijnlijk een gevolg van een verstoring ter hoogte van de cornea (hoornvlies van het oog). Wazig zicht werd in 5% van de gevallen geassocieerd met de behandeling, waarvan: 4% een graad 1 event betrof en 1% een graad 2 event.

QT Interval verlenging: Vijf patiënten (1%) ervoeren een voorbijgaande verlenging van het QT interval

(het interval tussen het samentrekken van de kamer en het ontspannen), alle events waren graad 1 events en waren 1 reversibel; geen van deze patiënten zette de behandeling stop door dit event.

U zal nauwlettend opgevolgd worden tijdens de gehele duur van uw behandeling door uw behandeld arts. Ook is het mogelijk dat zich andere onbekende risico's en ongemakken voordoen. Het is daarom van groot belang elke nieuwe gezondheidsklacht zo snel mogelijk aan uw behandelende arts, apotheker of verpleegkundige te melden, ongeacht of de klacht volgens u te maken heeft met het gebruik van deze geneesmiddelen of niet.

U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem (zie hieronder). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG)  
Afdeling Vigilantie  
EUROSTATION II  
Victor Hortaplein 40/40  
B-1060 Brussel  
Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
e-mail: [patientinfo@fagg-afmps.be](mailto:patientinfo@fagg-afmps.be)

#### VRIJWILLIGE TOESTEMMING/RECHT OM TE STOPPEN MET DE BEHANDELING

Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw Ondertekende toestemming nodig. Zelfs nadat u dit document hebt ondertekend, kunt u uw behandelende arts laten weten dat u van uw deelname wenst af te zien. Of wanneer u nu beslist om deze behandeling te starten, staat het u vrij om te beslissen om de behandeling op eender welk moment stop te zetten, om gelijk welke reden en dit zonder uw beslissing te moeten rechtvaardigen.

Wel kan het voor uw arts nuttig zijn om te weten waarom u de behandeling stopzet. U bespreekt dit het best met uw behandelende arts.

Uw beslissing om al dan niet (verder) deel te nemen aan het CU programma zal geen enkele negatieve invloed hebben op de kwaliteit van uw zorg noch op uw relatie met uw arts.

Het is ook mogelijk dat uw arts uw deelname aan het programma stopzet omdat hij/zij van mening is dat dit beter is voor uw gezondheid of omdat hij/zij vaststelt dat u de instructies niet opvolgt.

Na de stopzetting van de behandeling met entrectinib zal uw arts uw gezondheidstoestand opnieuw beoordelen en de best mogelijke behandeling voorschrijven.

Het programma zal jaarlijks worden geëvalueerd op veiligheid door het FAGG. Roche kan besluiten om het programma te beëindigen om veiligheids-, reglementaire of interne redenen.

#### WAT ALS ER NIEUWE INFORMATIE BESCHIKBAAR KOMT?

In sommige gevallen kan er nieuwe informatie beschikbaar komen over de behandeling met entrectinib. Als dit gebeurt, dan licht uw arts u hierover in en overlegt hij met u of u de behandeling wenst voort te zetten.

Daarnaast is het mogelijk dat uw arts op basis van de nieuwe informatie bepaalt dat het in uw belang is om uw behandeling stop te zetten. Hij/zij zal de redenen hiervoor uitleggen en er eveneens voor zorgen dat u op de beste manier verder wordt behandeld.

### TOEGANG TOT ENTRECTINIB

Roche stelt het geneesmiddel gratis ter beschikking tot het terugbetaald is in België.

Het programma (en bijgevolg de gratis terbeschikkingstelling van het geneesmiddel door Roche) zal worden stopgezet wanneer het product wordt terugbetaald en commercieel verkrijgbaar is in België voor de behandeling van NTRK-fusie positieve gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren of wanneer Roche beslist om het programma te stoppen omwille van veiligheids-, reglementaire of interne redenen.

U wordt niet betaald voor uw deelname en mogelijke onkosten worden niet vergoed (verplaatsing of andere). Alle andere noodzakelijke ingrepen, onderzoeken en medicatie vallen onder de gewone terugbetalingscriteria. Uw behandelende arts wordt niet betaald door Roche voor uw deelname aan dit programma.

### MEDISCH ETHISCHE TOETSING

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) en de onafhankelijke commissie van ethiek van het Universitair Ziekenhuis van Antwerpen hebben dit document nagelezen, de doelstellingen en het voorgestelde verloop van de behandeling onderzocht en daaromtrent een gunstig advies verleend.

### GARANTIE VAN BESCHERMING EN DE VERTROUWELIJKHEID VAN UW GEGEVENS

Uw arts zal de behandeling die u ondergaat nauwgezet opvolgen. Het is mogelijk dat uw arts formulieren met uw medische gegevens invult (waaronder medische follow-up en mogelijke bijwerkingen).

In het kader van het programma zal uw arts de volgende gegevens aan Roche overmaken:

- Gegevens die belangrijk zijn voor uw medische voorgeschiedenis: geslacht, geboortedatum, de gegevens met betrekking tot uw kanker en de start- en einddatum van uw behandeling;
- Gegevens over de ontwikkeling van uw ziekte
- Gegevens over bijwerkingen die u tijdens de behandeling van uw ziekte kunt ervaren tijdens het programma, evenals het toestemmingsformulier dat door u en uw arts ondertekend is.

Persoonsgegevens die tijdens dit behandelingsprogramma worden verzameld, zullen worden vervangen door een codenummer.

Deze gegevens zullen door Roche gebruikt worden om de uitvoering van het programma mogelijk te maken. Daarnaast zal Roche deze gegevens ook gebruiken om te voldoen aan haar wettelijke verplichtingen (zoals het melden en verzamelen van mogelijke bijwerkingen).

Uw privacy is belangrijk. Alles zal gedaan worden om de vertrouwelijkheid van uw gegevens te garanderen in navolging van de Europese Algemene Verordening Gegevensbescherming.

Uw gegevens kunnen worden gebruikt door en/of gedeeld met:

- Roche, zusterbedrijven van Roche, en vertegenwoordigers, medewerkers en licentienemers van Roche (mensen en bedrijven die werken voor of partner zijn van Roche)
- Een bevoegde institutionele beoordelingscommissie of commissie voor ethiek
- Regelgevende instanties, bijvoorbeeld het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

In dit kader is het mogelijk dat uw gegevens in elk land over de hele wereld kunnen worden ingekeken. Dergelijke landen kunnen minder gegevensbeschermingsbeveiligingen en -rechten hebben dan België. Overdracht van uw gegevens aan Roche en vertegenwoordigers, medewerkers en licentienemers van Roche die zijn gevestigd buiten de Europese Economische Ruimte wordt op adequate wijze beschermd onder afzonderlijke overeenkomsten zoals "Standaard Gegevensbeschermingsclausules".

U hebt het recht om uw gegevens die gebruikt worden in dit CU programma te bekijken en er een kopie van te ontvangen. Dit kan via een email naar [brussels.privacy@roche.com](mailto:brussels.privacy@roche.com). Als u van mening bent dat een of meer van de persoonsgegevens (d.w.z. informatie die u identificeert of die in redelijkheid zou kunnen worden gebruikt om u te identificeren) in dit dossier onnauwkeurig of onvolledig is, hebt u het recht om correctie ervan te verzoeken. U kunt vragen om de verwijdering van persoonsgegevens die niet meer nodig zijn. U kunt ook de beperking vragen van het gebruik van persoonsgegevens. Roche zal proberen zo goed mogelijk op uw verzoek te reageren. Omdat Roche alleen gegevens bijhoudt die zijn voorzien van uw patiëntidentificatienummer, is het mogelijk dat Roche misschien niet in staat is om volledig aan uw verzoek te voldoen. Om een kopie van uw gegevens op te vragen of te vragen om correctie of verwijdering van uw persoonsgegevens of om de beperking van het gebruik van uw persoonsgegevens te vragen, kunt u contact opnemen met uw behandelende arts, die uw aanvraag zal doorsturen naar Roche.

U kunt van gedachten veranderen en uw toestemming op elk moment intrekken zonder dat u voordelen verliest waar u anderszins recht op hebt. Als u uw toestemming intrekt, kunt u niet doorgaan met uw deelname aan dit CU programma en wordt geen nieuwe informatie over u verzameld. Om echter te voldoen aan de regelgevingseisen van dit CU programma, moet Roche de gegevens die tijdens dit CU programma al zijn verzameld nog steeds blijven gebruiken. Om uw toestemming in te trekken kunt u contact opnemen met uw behandelende arts.

Als u vragen hebt, zich zorgen maakt of een klacht wilt indienen met betrekking tot de manier waarop Roche gebruik maakt van uw informatie, kunt u contact opnemen met de lokale gegevensbeschermingsfunctionaris van Roche op [brussels.privacy@roche.com](mailto:brussels.privacy@roche.com). Indien u meer informatie over uw privacy rechten wenst of als u een probleem niet rechtstreeks met Roche kunt oplossen en een klacht wilt indienen, kunt u contact opnemen met de Belgische Gegevensbeschermingsautoriteit op [contact@apd-gba.be](mailto:contact@apd-gba.be). Deze autoriteit is er verantwoordelijk voor dat de privacywetgeving in België wordt nagevolgd.

WIE KAN U CONTACTEREN ALS U VRAGEN HEEFT?

Indien u of uw partner of familie vragen hebben omtrent de behandeling of wanneer u een bijwerking heeft, dient u contact op te nemen met uw behandelende arts. Indien u dringende hulp inroept of in het ziekenhuis moet worden opgenomen, meld dan aan de spoedarts dat u wordt behandeld met entrectinib.

Onderteken dit toestemmingsformulier niet voordat u de kans gehad heeft alle vragen te stellen en een bevredigend antwoord op alle uw vragen gekregen heeft. Indien u nog vragen zou hebben, aarzel niet contact op te nemen met uw arts of zorgteam.

Naam arts:

Adres:

Telefoonnummer:

**TOESTEMMINGSGFORMULIER VOOR VOLWASSEN PATIENTEN DIE DEELNEMEN AAN HET CU PROGRAMMA OF PROGRAMMA VOOR GEBRUIK IN MEDISCHE NOODGEVALLEN**

**Het gebruik van entrectinib voor de behandeling van volwassenen patiënten met NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*)-fusiepositieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren in het kader van een noodprogramma voor gebruik in medische nood**

~~Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over het CU programma, de doelstellingen, duur, eventuele risico's en voordelen, en over wat van mij wordt verwacht. Ik heb het informatiedocument gelezen. Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid, te praten. Ik heb de gelegenheid gekregen om vragen te stellen en mijn vragen zijn naar mijn tevredenheid beantwoord. Ik begrijp dat mijn deelname aan dit programma vrijwillig is en dat het mij vrij staat om mijn deelname te beëindigen zonder dat dit invloed zal hebben op mijn relatie met het therapeutisch team dat instaat voor mijn gezondheid. Ik stem er mee in dat mijn behandelende arts mijn gegevens zal doorgeven en gebruiken zoals beschreven in dit document.~~

**Ik aanvaard vrijwillig om deel te nemen aan dit CU programma en om behandeld te worden met entrectinib**

Ik heb een exemplaar van de informatie voor de deelnemer en van het informatie- en toestemmingsformulier ontvangen.

\_\_\_\_\_  
Naam, voornaam van de patiënt

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
handtekening van de vrijwilliger

\_\_\_\_\_  
Naam, voornaam van de wettelijke  
vertegenwoordiger

\_\_\_\_\_  
verwantschap met de vertegenwoordigde persoon

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
handtekening van de vrijwilliger

\_\_\_\_\_  
Naam, voornaam van de behandelende arts

Datum

handtekening van de behandelende arts

## INFORMATIEFORMULIER VOOR KINDEREN (12-17 jaar) DIE DEELNEMEN AAN HET PROGRAMMA VOOR SCHRIJNENDE GEVALLEN

**Het gebruik van entrectinib voor de behandeling van pediatrische patiënten met NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*) -fusiepositieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren in een programma voor schrijnende gevallen**

Beste,

Je lijdt aan NTRK-positieve kanker en je kan of niet langer behandeld worden met een ander geneesmiddel. Daarom overweegt je dokter nu een behandeling met entrectinib.

Entrectinib is een geneesmiddel dat mag gebruikt worden voor de behandeling van NTRK-positieve kankers.

Net zoals voor alle andere geneesmiddelen is in medische proeven aangetoond dat entrectinib bij dit soort patiënten kan helpen en ook voldoende veilig is.

Entrectinib is op dit moment echter nog niet terugbetaald door de Belgische ziekteverzekering voor NTRK-positieve tumoren.

Aan de hand van dit programma, kan je dokter gratis entrectinib aanvragen bij de firma die het geneesmiddel maakt. Als de behandeling goed werkt kun je entrectinib gratis blijven krijgen tot op het moment van terugbetaling of tot op het moment dat je dokter meent dat de behandeling niet voldoende meer werkt. Om deel te nemen hebben we wel jouw akkoord nodig, anders gezegd moet je het oké vinden om in een programma te stappen.

Deelnemen aan dit programma is niet verplicht. In het geval dat je beslist om deel te nemen, dan kun je er ook op elk moment mee stoppen (best wel in overleg met je ouders en de dokter). Of je nu wel of niet meedoet, je dokter zal je in beide gevallen nog steeds zo goed mogelijk blijven behandelen.

Zoals reeds vermeld is de medicatie gratis in het compassionate use programma en er zijn ook voor de rest geen extra kosten aan de behandeling verbonden.

Als je akkoord gaat om mee te doen aan dit programma, dan krijg je één of meerdere pilletjes die je moet inslikken met een beetje water.

Je moet naar het ziekenhuis gaan voor een bezoek om te zien of je aan het programma kunt meedoen. Als je akkoord gaat om mee te doen aan het programma, zal je nog een aantal keer naar het ziekenhuis moeten terugkomen en zal je arts meerdere onderzoeken uitvoeren.

Er zijn strenge wetten die ervoor zorgen dat de privacy van de patiënten die meedoen beschermd wordt. Wat er in jouw dossier staat is en blijft het beroepsgeheim van de dokter. Enkele gegevens gaan met de firma gedeeld moeten worden om de uitvoering van het programma mogelijk te maken en te voldoen aan de wettelijke verplichtingen.

Dit programma is goedgekeurd door de Belgische staat en ook door een comité voor medische ethiek waar dokters, apothekers en gewone mensen moeten oordelen of alle regels wel gevolgd zijn.

Zoals elk geneesmiddel geeft entrectinib bij sommige patiënten bijwerkingen. De meeste bijwerkingen zijn niet zo erg, maar af en toe zijn er ook bijwerkingen die erger zijn en waarvoor je misschien terug naar de dokter of het ziekenhuis moet.

Wanneer je iets zou voelen dat je normaal niet hebt, spreek er dan zeker over met je ouders/je voogd of met de arts.

Als je na deze uitleg nog vragen hebt kun je altijd contact opnemen met je behandelende arts.

**Naam arts:**

**Adres:**

**Telefoonnummer:**

**TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR KINDEREN (12-17 jaar) DIE DEELNEMEN AAN HET  
PROGRAMMA VOOS SCRHIJNENDE GEVALLEN**

**Het gebruik van entrectinib voor de behandeling van pediatrische patiënten met  
NTRK(*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*)-fusiepositieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde  
solide tumoren in een programma voor schrijnende gevallen**

Als je akkoord bent, zal je arts je vragen om dit toestemmingsformulier te ondertekenen. De arts zal het formulier eveneens ondertekenen en bevestigt hiermee dat hij/zij alles goed heeft uitgelegd.

***Deel enkel bestemd voor de patiënt en zijn/haar wettelijke vertegenwoordig(st)er:***

Ik ben voldoende geïnformeerd over het programma, de doelstellingen, duur, eventuele risico's en voordelen, en over wat van mijn kind wordt verwacht. Ik heb het informatiedocument gelezen. Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid, te praten. Ik heb de gelegenheid gekregen om vragen te stellen en mijn vragen zijn naar mijn tevredenheid beantwoord. Ik begrijp dat mijn deelname/de deelname van mijn kind aan dit programma vrijwillig is en dat het mij vrij staat om mijn deelname/de deelname van mijn kind te beëindigen zonder dat dit invloed zal hebben op mijn relatie met het therapeutisch team dat instaat voor mijn gezondheid/de gezondheid van mijn kind. Ik stem er mee in dat mijn behandelende arts/de behandelende arts van mijn kind mijn gegevens/de gegevens van mijn kind zal doorgeven en gebruiken zoals beschreven in dit document.

**Ik aanvaard vrijwillig om deel te nemen aan dit programma en om behandeld te worden met entrectinib**

Ik heb een exemplaar van de informatie voor de deelnemer en van het informatie- en toestemmingsformulier ontvangen.

---

Jouw naam en voornaam

---

Datum

---

jouw handtekening

\_\_\_\_\_  
Naam, voornaam van de wettelijke  
vertegenwoordiger 1

\_\_\_\_\_  
verwantschap met de vertegenwoordigde persoon

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
handtekening van de wettelijke vertegenwoordiger 1

\_\_\_\_\_  
Naam, voornaam van de wettelijke  
vertegenwoordiger 2

\_\_\_\_\_  
verwantschap met de vertegenwoordigde persoon

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
handtekening van de wettelijke vertegenwoordiger 2

Ik verklaar dat de deelnemer ofwel het instemmingsformulier kan lezen en het bovenstaande heeft ondertekend ter documentatie van de instemming voor deelname aan dit programma, of dat de deelnemer het instemmingsformulier niet kan lezen, maar dat de informatie mondeling is toegelicht aan hem/haar en dat de ouder/voogd van de deelnemer het bovenstaande heeft ondertekend ter documentatie van de instemming voor deelname aan dit programma.

\_\_\_\_\_  
Naam, voornaam van de behandelende arts

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
handtekening van de behandelende arts

## FORMULAIRE D'INFORMATION POUR LES PATIENTS ADULTES QUI PARTICIPENT AU PROGRAMME COMPASSIONNEL (CUP)

### **L'utilisation entrectinib pour le traitement de patients adultes, souffrant de tumeurs solides fusion NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*) -positives localement avancées ou métastasées le cadre d'un programme compassionnel (CUP)**

#### **Information importante pour votre décision de participer au programme**

Votre médecin traitant vous propose une thérapie par entrectinib pour le traitement de votre tumeurs solides fusion NTRK-positives localement avancées ou métastasées le cadre d'un programme compassionnel.

Avant que vous ne preniez une décision quant à votre participation à ce programme compassionnel, nous souhaitons vous donner davantage d'informations sur ce que cela implique pour vous. Nous expliquerons quels peuvent être les avantages et les risques pour vous et ce que le programme signifie pour vous en pratique. Vous pourrez ainsi prendre une décision en toute connaissance de cause. C'est ce que l'on appelle le « consentement éclairé ». Avant d'accepter de recevoir le traitement, il est important que vous lisiez et compreniez les explications données ci-dessous au sujet du médicament. Si vous avez des questions à propos entrectinib, attendez d'avoir obtenu toutes les réponses nécessaires avant de décider de prendre ou de ne pas prendre ce traitement.

Ce document comporte 2 parties : les informations essentielles, nécessaires pour prendre votre décision, et votre consentement écrit.

#### QU'EST-CE QU'UN PROGRAMME COMPASSIONNEL ?

Un programme compassionnel offre aux patients souffrant d'affections médicales graves/invalidantes et disposant de possibilités de traitement réduites un accès précoce à de nouveaux médicaments. Ces médicaments ont déjà prouvé leur efficacité dans des études cliniques et sont en train d'être approuvés par les autorités de régulation, mais ne sont pas encore remboursés en Belgique.

Ce traitement s'inscrit dans le cadre du programme compassionnel qui a pour objectif de rendre entrectinib disponible pour des patients comme vous, qui ne disposent pas d'autres options de traitement satisfaisantes et pour qui, selon l'avis et le jugement clinique du médecin traitant, un traitement avec ce médicament serait bénéfique.

#### QU'EST-CE QUE ENTRECTINIB ?

Entrectinib est un médicament qui a été développé par Roche.

La substance active, entrectinib, est un médicament expérimental, administré par voie orale et qui bloque la croissance du tumorale qui a été causée par des altérations dans les gènes NTRK.

## DANS QUELS CAS ENTRECTINIB EST-IL UTILISÉ ?

Les études cliniques ont montré que le type de cancer dont vous souffrez, présente une fusion d'un gène NTRK (NTRK1, NTRK2 ou NTRK 3) et est susceptible de répondre à un traitement par entrectinib. Ce médicament a été utilisé dans le cadre d'études cliniques pour le traitement de patients présentant une tumeur solide dans un stade avancé ou métastatique et positive pour une fusion d'un gène NTRK.

## MODE D'ACTION D'ENTRECTINIB

L'origine d'une tumeur, n'importe sa localisation, peut être la modification d'un gène, par exemple une mutation ou une fusion d'un gène. Un exemple de cette dernière est la fusion du gène NTRK1, NTRK2 ou NTRK3. Celle-ci donne lieu à un type de tumeur pour laquelle l'approche thérapeutique recommandée à ce jour concerne les traitements non ciblés. Entrectinib est un médicament qu'on dit ciblé. Ceci veut dire que ce médicament se lie à l'intérieur des cellules cancéreuses à un récepteur activé suite à cette modification génétique. L'activation de ce récepteur permet et entretient la croissance tumorale. En se liant à ce récepteur cellulaire, entrectinib empêche la croissance de la tumeur. A travers ce programme, entrectinib sera mis à disposition de patients adultes, souffrant de différents types de cancer, mais qui présentent tous une fusion d'un gène NTRK. Entrectinib est disponible uniquement dans la pharmacie de votre hôpital, après prescription par un spécialiste ayant de l'expérience dans le traitement de tumeurs de ce type.

## QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER ENTRECTINIB ?

### Tests et contrôles

Avant votre traitement, votre médecin vérifiera votre état de santé général. Vous aurez également des analyses de sang, d'urine et un test oculaire avant et des analyses de sang pendant votre traitement. Des examens supplémentaires pourraient suivre si votre médecin estime qu'ils sont nécessaires. Votre médecin veillera sur votre santé en planifiant des visites régulières.

### Autres médicaments et entrectinib

Informez votre médecin si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre un autre médicament. Ceci est particulièrement important si vous prenez les médicaments ci-dessous, car ils peuvent modifier l'effet d'entrectinib : enzyme-inducing anti-epileptic drugs (EIAEDs) comme Carbamezipine, oxcarbazepine, phénytoin, Fosphenytoin, Phenobarbitaln Primidone.

Dexamethasone ou autres glucocorticoïdes, des thérapies herbales, les pamplemousses ou le jus de pamplemousse. Boceprevir, clarithromycine, conivaptan, indinavir, itraconazole ketoconazole, lopinavir, ritonavir, miefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycine, voriconazole, alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus, celecoxib, atomoxetine, desipramine, dextrométhorphan, metoprolol, nebivolol, perphenazine, tolterodine, venlafaxine, alfentanil, aprepitant, budesonide, busiprone, conivaptan, darifenacin, darunavir, dasatinib, dronedarone, eletriptan, eplerenone, everolimus, felodipine, lurasidone, maraviroc, midazolam, nisoldipine, quetiapine, saquinavir, sildenafil, simvastatin, tolvaptan, tripranavir, triazolam, ticagrelor, vardanafil, warfarine, thioridazine, pimozide, alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl pimozide, quinidine. Antiarrhythmica, antipsychotica, antibiotica, antidepressiva, antiemetic.

### Grossesse et allaitement

- La patiente n'est pas enceinte ; le traitement doit être interrompu définitivement si la grossesse est confirmée.
- Les patientes doivent accepter de ne pas allaiter pendant toute la durée du protocole.
- Des méthodes de contraception très efficaces, comme indiqué dans les recommandations du CTFG, doivent être envisagées (pendant six mois après votre dernière administration d'entrectinib) car les données de toxicité concernant la reproduction et le développement sont insuffisantes mais conformes à l'ICH59.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Jusqu'à présent, les résultats de nos projets de recherche n'indiquent pas que entrectinib peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### SI VOUS DÉCIDEZ D'ACCEPTER LE TRAITEMENT PAR ENTRECTINIB

- Transmettez systématiquement les informations correctes sur vos antécédents médicaux et votre situation médicale actuelle.
- Veuillez informer votre médecin traitant de chaque problème de santé dont vous souffrez pendant le traitement.
- Veuillez informer votre médecin traitant de tous les médicaments sur prescription
- ou en vente libre que vous prenez. Cela s'applique également aux vitamines, à la phytothérapie et aux autres types de traitements.
- Veuillez informer votre médecin traitant de tout nouveau médicament que vous commencez à prendre durant le programme compassionnel.
- Veuillez ne pas prendre d'autres médicaments ou remèdes et ne pas modifier la dose des médicaments que vous prenez, sauf si votre médecin traitant vous a donné son accord préalable.

### COMMENT PRENDRE ENTRECTINIB ?

Les capsules d'entrectinib seront administrées par voie orale quotidiennement, à un dosage de 600mg par jour (>=18 ans) par cycles répétés de quatre semaines.

Il est recommandé de respecter approximativement l'heure de la prise d'entrectinib. Pour les patients qui présentent de la fatigue, des nausées, ou d'autres problèmes légers d'intolérance, une prise en soirée est préférable. Lorsque le patient n'est pas en mesure d'avaler des capsules, entrectinib doit être mélangé à une cuillère à café (5mL) d'aliment mou ou liquide et complètement consommé afin de garantir la prise de la dose complète. L'aliment ou le liquide doit être à température inférieure ou égale à la température ambiante.

Lorsque le patient oublie/manque une dose, celle-ci doit être remplacée seulement si la prise de rattrapage a lieu dans les douze heures. Au-delà de ce délai, le patient prendra la dose suivante, sans rattrapage de la dose manquée (idem lors de doses vomies).

La prise en charge d'effets secondaires peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de dosage, ou un arrêt du traitement par entrectinib, basés sur l'évaluation de la sécurité et la tolérance individuelles du patient par le médecin traitant.

Entrectinib doit être conservé dans son emballage d'origine et à une température inférieure à 25°C.

#### Combien de temps dure le traitement ?

Votre médecin continuera à vous administrer entrectinib jusqu'à ce qu'il ne vous soit plus bénéfique. Toutefois, le traitement pourra être arrêté si des effets indésirables deviennent trop problématiques.

#### Si vous avez utilisé plus d'entrectinib que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'entrectinib que vous êtes supposé(e) le faire, avertissez immédiatement votre médecin. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, et vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

#### Si vous avez oublié une administration d'entrectinib

Lorsque le patient oublie/manque une dose, celle-ci doit être remplacée seulement si la prise de rattrapage a lieu dans les douze heures. Au-delà de ce délai, le patient prendra la dose suivante, sans rattrapage de la dose manquée (idem lors de doses vomies).

#### Si vous arrêtez d'utiliser entrectinib

N'interrompez pas l'utilisation d'entrectinib sans en avoir parlé à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

#### COMBIEN DE TEMPS DURE LE PROGRAMME COMPASSIONNEL ?

La durée du traitement dépend de l'évolution de votre maladie dans le cadre du traitement par entrectinib. Vous pouvez poursuivre le traitement aussi longtemps que votre médecin estime que le traitement vous est bénéfique. Le traitement peut être arrêté, même sans votre accord, si votre maladie s'aggrave ou si vous ne réagissez pas positivement au traitement, s'il s'avère que vous ne supportez pas le médicament en raison d'effets secondaires graves, ou si vous ne respectez pas les indications relatives à votre traitement.

#### QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets secondaires, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets secondaires suivants.

Les effets secondaires les plus fréquents rapportés sont :

Effets neurologiques : En clinique, les effets neurologiques suivants ont été rapportés : dysgueusie, paresthésies, troubles cognitifs (se manifestant par de la confusion, des vertiges, des troubles de l'élocution, de la faiblesse musculaire, des troubles de la mémoire ou des troubles visuels).  
Prise de poids : Une tendance à une prise de poids a été observée. A travers toutes les études, 87 (22%) des patients ont constaté une prise de poids comme effet secondaire ; chez 68 (17%) cette prise de poids était considérée comme liée au traitement ; des effets liés au traitement, 55/68 (81%) étaient de grade  $\leq 2$ .

Œdème périphérique : L'œdème périphérique, la rétention d'eau, l'œdème pulmonaire ont été rapportés. Tous se sont résolus par une interruption de traitement et/ou une diminution de dose, selon le besoin. A travers toutes les études, 97 (25%) des patients ont eu un œdème périphérique comme effet secondaire ; chez 46 (12%) patients cet œdème était considéré comme lié au traitement, 45/46 (98%) étaient de grade  $\leq 2$ .

Hypotension : L'hypotension et l'hypotension orthostatique ont été observés. A travers toutes les études, 56 (14%) patients ont eu de l'hypotension comme effet secondaire. Chez 15 (4%) patients l'hypotension était considérée comme liée au traitement. Six (1.5%) patients ont eu de l'hypotension orthostatique comme effet secondaire ; Chez 2 (0.5%) patients celle-ci était considérée comme liée au traitement, une de grade 1 et une de grade 3. Des événements liés au traitement, 13/15 (87%) étaient de grade  $\leq 2$ .

Anémie : En clinique, de l'anémie de grade 1 et 2, de la neutropénie et une diminution du nombre de lymphocytes ont été observées. La majorité de ces effets secondaires n'ont pas nécessité d'intervention et étaient facilement contrôlables en modifiant la dose. A travers toutes les études, 93 (24%) patients ont eu de l'anémie comme effet secondaire. ; chez 43(11%) patients celle-ci était considérée comme liée au traitement. Des événements liés au traitement, 27/43 (63%) étaient de grade  $\leq 2$ .

Créatinine augmentée : Cliniquement, des augmentations modérées de la créatinine sérique a été observée chez des patients, indépendamment du dosage, et qui se normalisent suite à l'arrêt d'entrectinib. A travers toutes les études, 84 (21%) patients ont eu une augmentation de la créatininémie comme effet secondaire. ; chez 55 (14%) patients celle-ci était considérée comme liée au traitement. Des événements liés au traitement, 53/55 (63%) étaient de grade  $\leq 2$ .

Effets visuels : A ce jour, parmi les effets secondaires oculaires qui ont été rapportés dans les études en cours (vision trouble, diplopie, photophobie, sécheresse oculaire, sensation anormale au niveau de l'œil, conjonctivite, opacité cornéenne, irritation, douleur, œdème de la paupière, vision en halo, larmoiement, scotome, diminution de l'acuité visuelle, cors flottants vitréens), la vision trouble est la conséquence la plus probable de troubles visuels potentiels liés à la cornée. A la date de 8 mars 2018, la vision trouble liée au traitement a eu lieu chez 5% des patients : grade 1 (4%) et grade 2 (1%).  
Intervalle QT prolongé : En clinique, 5 (1%) patients ont eu une élévation transitoire de l'intervalle QTc, tous de grade 1 et réversible ; aucun patient n'a arrêté le traitement suite à une prolongation de l'intervalle QT. Vous serez suivi(e) attentivement pendant toute la durée de votre traitement par votre médecin traitant. Il est également possible que d'autres risques et inconvénients surviennent. C'est pourquoi il est essentiel que vous signaliez le plus rapidement possible toute nouvelle plainte à votre médecin traitant, pharmacien ou infirmier/ère, qu'elle ait ou non un rapport avec l'utilisation de ces médicaments.

Vous serez suivi(e) de près par votre médecin traitant pendant toute la durée du traitement. Il est possible que d'autres inconforts ou risques non établis surviennent. De là l'importance de faire part de chaque nouveau souci de santé immédiatement à votre médecin traitant, au pharmacien ou à votre infirmier/infirmière, et ceci indépendamment du fait que vous attribuez ou non cette plainte à la prise de ces médicaments. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration (voir ci-dessous). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS)  
Division Vigilance  
EUROSTATION II  
Place Victor Horta 40/40  
B-1060 Bruxelles  
Site Internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be)  
e-mail: [patientinfo@fagg-afmps.be](mailto:patientinfo@fagg-afmps.be)

### CONSENTEMENT VOLONTAIRE/DROIT D'ARRÊTER LE TRAITEMENT

Votre participation est volontaire. Vous n'êtes en aucun cas obligé(e) de donner votre accord. Votre consentement signé est nécessaire pour votre participation. Même après avoir signé le document, vous pouvez signaler à votre médecin traitant que vous renoncez à participer. De même, si vous décidez de débiter ce traitement, vous êtes libre d'y mettre un terme à n'importe quel moment, pour quelque raison que ce soit et sans devoir justifier votre décision.

Il peut cependant être utile pour votre médecin de savoir pourquoi vous arrêtez le traitement. Il est préférable d'en discuter avec votre médecin traitant.

Votre décision de ne pas participer ou de ne pas poursuivre votre participation au programme compassionnel n'aura aucune influence négative sur la qualité de vos soins ni sur votre relation avec votre médecin.

Il est également possible que votre médecin mette un terme à votre participation au programme parce qu'il pense que c'est mieux pour votre santé ou parce qu'il constate que vous ne respectez pas les instructions.

Après l'arrêt du traitement par entrectinib, votre médecin évaluera à nouveau votre état de santé et vous prescrira le meilleur traitement possible.

Le programme sera évalué annuellement pour la sécurité par l'AFMPS. Roche peut décider de mettre un terme au programme pour des raisons réglementaires, internes ou de sécurité.

### QUE SE PASSERA-T-IL SI DE NOUVELLES INFORMATIONS SONT DISPONIBLES ?

Dans certains cas, de nouvelles informations peuvent devenir disponibles sur le traitement par entrectinib. Si c'est le cas, votre médecin vous en avertira et il verra avec vous si vous souhaitez ou non poursuivre le traitement.

Par ailleurs, il est possible que votre médecin détermine, sur la base de nouvelles informations, qu'il est dans votre intérêt de mettre un terme à votre traitement. Il en expliquera toutes les raisons et veillera également à ce que votre traitement se poursuive de la meilleure manière possible.

### ACCÈS A ENTRECTINIB

Roche met le médicament gratuitement à disposition jusqu'à ce qu'il soit remboursé en Belgique.

Il sera mis un terme au programme (et par conséquent à la mise à disposition gratuite du médicament par Roche) lorsque le produit sera remboursé et commercialisé en Belgique pour le traitement de

l'hémophilie A avec inhibiteur anti-facteur VIII ou lorsque Roche décide de mettre fin au programme pour des raisons de sécurité, réglementaires ou internes.

Vous ne serez pas payé(e) pour votre participation et les frais éventuels ne seront pas remboursés (déplacement ou autres). Tous les autres médicaments, interventions et examens nécessaires relèvent des critères de remboursement habituels. Votre médecin traitant ne sera pas payé par Roche pour votre participation à ce programme.

### EXAMEN MÉDICO-ÉTHIQUE

L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) et la commission indépendante pour l'éthique de l'Hôpital Universitaire de Louvain (UZ Leuven) ont relu ce document, étudié les objectifs et le déroulement proposé du traitement et émis un avis favorable en la matière.

### COMMENT LA CONFIDENTIALITÉ DE VOS DONNÉES EST-ELLE GARANTIE ?

Votre médecin suivra minutieusement le traitement que vous prenez. Il est possible que votre médecin remplisse des formulaires concernant vos données médicales (incluant le suivi médical et les effets secondaires possibles).

Dans le cadre de ce programme, votre médecin fournira à Roche les informations suivantes :

- Les données médicales qui sont importantes pour vos antécédents médicaux : sexe, date de naissance, les données relatives à votre maladie et la date de début et de fin de votre traitement ;
- Les données sur le développement de votre maladie ;
- Les données sur les effets indésirables que vous pouvez ressentir pendant le traitement de votre maladie au cours du programme, ainsi que le formulaire de consentement signé par vous et votre médecin.

Vos données personnelles collectées au cours de ce programme seront remplacées par un numéro de code.

Vos données seront utilisées par Roche pour permettre l'exécution du programme. Par ailleurs, ces informations pourront être utilisés par Roche pour se conformer à ses obligations légales (telles que le signalement et la collecte des effets secondaires).

Le respect de votre vie privée est important. Tout sera mis en œuvre pour garantir la confidentialité de vos données conformément au règlement général sur la protection des données de l'UE.

Vos données pourront être utilisées par et/ou partagées avec :

- • Roche, les filiales de Roche ainsi que les représentants, collaborateurs et titulaires de licence de Roche (personnes et sociétés qui travaillent pour Roche ou sont partenaires de Roche)
- • Un comité d'examen de l'établissement ou comité d'éthique
- • Des autorités réglementaires, par exemple l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)

Vos données pourront être analysées dans n'importe quel pays dans le monde. Ces pays peuvent offrir moins de garanties et de droits en matière de protection des données que la Belgique. Le transfert de vos données aux filiales de Roche ainsi qu'aux représentants, collaborateurs et titulaires de licence de Roche, qui sont situés en dehors de l'Espace économique européen, bénéficie d'une protection adéquate dans le cadre d'accords séparés comme les « Dispositions types relatives à la protection des données ».

Vous avez le droit de consulter vos données qui concernent ce programme compassionnel et d'en obtenir un exemplaire. Veuillez nous contacter à l'adresse e-mail suivante: [brussels.privacy@roche.com](mailto:brussels.privacy@roche.com). Si vous estimez que des données personnelles (à savoir des informations qui permettent de vous identifier ou qui pourraient raisonnablement être utilisées pour vous identifier) figurant dans ces dossiers sont inexacts ou incomplètes, vous avez le droit d'en demander la correction. Vous pouvez demander la suppression des données personnelles dont vous n'avez plus besoin. Vous pouvez également demander la restriction de l'utilisation des données personnelles. Roche s'efforcera de répondre au mieux à vos demandes. Comme Roche ne conserve que des données étiquetées avec votre numéro d'identification de patient(e), il se peut que Roche ne soit pas en mesure de satisfaire pleinement votre demande. Pour demander un exemplaire de vos données, demander que vos données personnelles soient corrigées ou supprimées, ou demander la restriction de l'utilisation de vos données personnelles, contactez votre médecin traitant, qui transmettra votre demande à Roche.

Vous pouvez changer d'avis et revenir sur votre consentement à tout moment sans perdre les avantages auxquels vous avez droit par ailleurs. Si vous revenez sur votre consentement, vous ne pourrez pas continuer à participer au programme et aucune nouvelle information ne sera collectée à votre sujet. Toutefois, afin de se conformer aux exigences réglementaires, Roche sera toujours en mesure d'utiliser et de partager les données du programme vous concernant qui ont déjà été collectées. Pour revenir sur votre consentement, vous pouvez contacter votre médecin traitant.

Si vous avez des questions, des préoccupations ou des plaintes à formuler concernant l'utilisation de vos informations par Roche, vous pouvez contacter le responsable local de la protection des données de Roche à l'adresse [brussels.privacy@roche.com](mailto:brussels.privacy@roche.com). Pour plus d'informations sur vos droits à la vie privée ou si vous n'êtes pas en mesure de résoudre un problème directement avec Roche et que vous souhaitez déposer une plainte, vous pouvez contacter l'Autorité de protection des données belge à l'adresse [contact@apd-gba.be](mailto:contact@apd-gba.be). L'Autorité de protection des données (APD) est chargée de veiller au respect des principes fondamentaux de la protection des données à caractère personnel.

#### QUI CONTACTER EN CAS DE QUESTION ?

Si votre partenaire ou votre famille ont des questions sur le traitement ou si vous constatez un effet secondaire, vous devez contacter votre médecin traitant. Si vous demandez de l'aide urgente ou devez être hospitalisé(e), informez le médecin urgentiste que vous suivez un traitement par entrectinib.

Ne signez pas ce formulaire de consentement avant d'avoir eu l'occasion de poser toutes vos questions et d'avoir reçu toutes les réponses satisfaisantes nécessaires. Si vous avez encore des questions, n'hésitez pas à contacter votre médecin ou l'équipe de soins.

Nom du médecin :

Adresse :

Numéro de téléphone :

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LES PATIENTS ADULTES QUI PARTICIPENT AU PROGRAMME COMPASSIONNEL (CUP)**

**L'utilisation d'entrectinib pour le traitement de patients adultes, souffrant de tumeurs solides à fusion NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*) - positives localement avancées ou métastasées le cadre d'un programme compassionnel (CUP)**

Je déclare avoir été informé(e) du programme compassionnel, des objectifs, de la durée, des risques et avantages éventuels et de ce que l'on attend de moi. J'ai lu le document d'information. J'ai eu assez de temps pour réfléchir et en parler avec une personne de mon choix, comme mon médecin généraliste ou un membre de ma famille. J'ai eu l'occasion de poser mes questions, et toutes ont reçu une réponse satisfaisante à mes yeux. Je comprends que ma participation à ce programme est volontaire et que je suis libre d'y mettre un terme sans que cela ait une influence sur ma relation avec l'équipe thérapeutique. J'accepte que mon médecin traitant transmettra et utilisera mes données comme décrit dans ce document.

**J'accepte de participer volontairement à ce programme compassionnel et d'être traité(e) par entrectinib.**

J'ai reçu une copie des renseignements destinés au participant et du formulaire d'information et de consentement.

\_\_\_\_\_  
Nom, prénom du (de la) patient(e)

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
signature du (de la) patient(e)(e)

\_\_\_\_\_  
Nom, prénom du médecin traitant

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
signature du médecin traitant

**FORMULAIRE D'INFORMATION POUR LES ENFANTS (de 12 à 17 ans) QUI PARTICIPENT AU PROGRAMME D'USAGE COMPASSIONNEL**

**L'utilisation entrectinib pour le traitement de patients adultes ou pédiatriques souffrant de tumeurs solides fusion NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*) -positives localement avancées ou métastasées dans un programme d'usage compassionnel**

Cher/chère ...,

Tu souffres d'un cancer NTRK fusion positive et tu ne peux pas ou plus être traite(e) par un autre médicament.

C'est pourquoi ton médecin envisage maintenant de commencer un traitement avec entrectinib.

Entrectinib est un médicament qui peut être utilisé pour des cancers NTRK-positives.

Comme pour tous les médicaments, des études ont démontré que entrectinib peut aider ces types de patients et est suffisamment sûr. Toutefois, entrectinib n'est pas encore remboursé en Belgique.

A travers ce programme, ton médecin peut déjà demander entrectinib gratuitement à la firme qui produit le médicament et, si le traitement fonctionne bien, tu peux continuer à obtenir entrectinib gratuitement jusqu'au moment du remboursement ou jusqu'à ce que ton médecin est d'avis que tu ne bénéficies plus du traitement. Pour participer, nous avons besoin de ton consentement, en d'autres termes, tu dois être d'accord pour rejoindre un programme compassionnel.

La participation à ce programme compassionnel n'est pas obligatoire. Si tu décides de participer, tu peux aussi arrêter à tout moment (de préférence en consultation avec tes parents et le docteur). Que tu participes ou non, ton docteur continuera de te traiter aussi bien que possible dans les deux cas.

Comme déjà mentionné, le médicament est gratuit dans le programme compassionnel et il n'y a pas de frais supplémentaires pour le reste du traitement.

Si tu acceptes de participer à ce programme, tu recevras chaque jour une ou plusieurs pilule(s). Tu dois te rendre à l'hôpital pour une visite afin de voir si tu peux participer au programme. Si tu acceptes de participer au programme, tu devras revenir à l'hôpital plusieurs fois pour effectuer quelques tests.

Il existe des lois strictes qui garantissent la protection de la vie privée des patients qui y participent. Le contenu de ton dossier est et demeure le secret professionnel du docteur. Certaines données doivent être échangées avec la firme pour permettre le bon déroulement du programme et respecter les obligations légales.

Ce programme a été approuvé par l'État belge ainsi que par un comité d'éthique où des docteurs, des pharmaciens et des personnes ordinaires doivent juger si toutes les règles sont bien respectées.

Comme tout médicament, entrectinib a des effets secondaires chez certains patients. La plupart des effets secondaires ne sont pas si graves, mais il y a parfois des effets secondaires qui sont plus sévères et pour lesquels tu devras peut-être retourner chez le docteur ou à l'hôpital.

Les effets secondaires les plus fréquents chez les personnes qui ont reçu entrectinib des troubles du goût, confusion, vertige, prise de poids, des changements dans le sang, des problèmes de vue.

Si tu ressens quelque chose que tu ne ressens pas d'habitude, informes immédiatement tes parents/ton tuteur, ou parles –en a ton médecin.

Si tu as encore des questions après cette explication, tu peux toujours contacter ton médecin traitant.

**Nom du médecin :**

**Adresse :**

**Numéro de téléphone :**

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LES ENFANTS (de 12 à 17 ans) QUI PARTICIPENT AU PROGRAMME D'USAGE COMPASSIONNEL (CUP)**

**L'utilisation d'entrectinib pour le traitement de patients adultes ou pédiatriques souffrant de tumeurs solides fusion NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase)-positives localement avancées ou métastasées dans un programme d'usage compassionnel (CUP)**

Si tu es d'accord, ton médecin te demandera de signer ce formulaire de consentement. Le médecin signera également le formulaire et confirmera qu'il a tout expliqué correctement.

***Partie uniquement destinée au patient et à son(sa) représentant(e) légal(e) :***

Je suis suffisamment informé(e) sur le programme compassionnel, les objectifs, la durée, les risques et avantages éventuels. J'ai lu le document d'information. J'ai eu assez de temps pour réfléchir et en parler avec une personne de mon choix, comme mon médecin généraliste ou un membre de ma famille. J'ai eu l'occasion de poser mes questions, et toutes ont reçu une réponse satisfaisante à mes yeux. Je comprends que ma participation/la participation de mon enfant à ce programme est volontaire et que je suis libre de mettre un terme à ma participation/la participation de mon enfant sans que cela ait une influence sur la relation avec l'équipe thérapeutique en ce qui concerne ma santé/la santé de mon enfant. J'accepte que mon médecin traitant/le médecin traitant de mon enfant transmettra et utilisera mes données/les données de mon enfant comme décrit dans ce document.

**J'accepte de participer volontairement à ce programme compassionnel et d'être traité(e) par entrectinib**

J'ai reçu une copie des renseignements destinés au participant et du formulaire d'information et de consentement.

---

Ton nom et prénom

---

Date

---

Ta signature

---

Nom, prénom du  
représentant légal 1

---

relation avec la personne représentée

---

Date

---

signature du représentant légal 1

---

Nom, prénom du  
représentant légal 2

---

relation avec la personne représentée

---

Date

---

signature du représentant légal 2

Je déclare que le participant peut lire le formulaire de consentement et l'a signé pour documenter son consentement à participer à ce programme, ou que le participant ne peut pas lire le formulaire de consentement, mais que les renseignements lui ont été expliqués oralement et que le parent/tuteur du participant a signé ce qui précède pour la documentation de l'accord de participation à ce programme.

---

Nom, prénom du médecin traitant

---

Date

---

signature du médecin traitant