ESSENTIËLE INFORMATIE VOOR DE PATIËNT

Naam van het geneesmiddel	Lenvatinib
Naam van de werkzame stof	Lenvatinib
Indicatie en voorwaarden voor gebruik	De indicatie van Lenvatinib is de behandeling van radiojodium-refractaire gedifferentieerde schildklierkanker. De voorwaarden voor gebruik zijn gewoonlijk een dagelijkse orale (via de mond) dosis van 24 mg lenvatinib, voor zolang de patiënt deelneemt aan het programma. Daar Lenvatinib wordt geleverd in capsules met een sterkte van 10 mg en 4 mg, dienen patiënten twee capsules van 10 mg en één capsule van 4 mg voor een totaal van 24 mg in één inname per dag te nemen. De dosis van 24 mg/dag kan aangepast of gestopt worden in het geval dat een patiënt bijwerkingen ondervindt. De dagelijkse dosis lenvatinib dient elke dag op dezelfde tijd te worden ingenomen, bij voorkeur in de ochtend met of zonder voedsel.
Condities, voorwaarden en andere voorschriften met betrekking tot de deelname van patiënten	Om geaccepteerd te worden voor deelname aan het programma, moeten patiënten voldoen aan de volgende algemene vereisten: **Insluitingscriteria** 1. De patiënt moet een histologisch of cytologisch geverifieerde diagnose hebben van één van de volgende subtypes van DTC: a. Papillaire schildklierkanker • Folliculaire variant • Varianten (inclusief maar niet beperkt tot: lange cel, cilindrische cel, cribriform-morulair, solide, oxyfil, Warthin-achtig, trabeculair, tumor met nodulaire fasciitis-achtige stroma, Hürthle-celvariant van papillaire carcinoom (slecht gedifferentieerd) b. Folliculaire schildklierkanker • Hürthle-cel • Doorzichtige cel • Insulair 2. Radiografisch bewijs van ziekteprogressie binnen 12 maanden voorafgaand aan de aanmelding op het programma (er is een extra

	maand toegestaan voor de feitelijke data van de uitkomst van screening-scans, dus binnen ≤ 13 maanden) 3. De patiënt moet binnen 12 maanden van behandeling met radioactief jodium vuurvast of bestand zijn tegen radioactief jodium en één van de volgende hebben: a. Één of meer laesies die bij een scan met radioactief jodium geen blijk geven van de opname van jodium. b. Één of meer laesies die binnen 12 maanden van de behandeling met radioactief jodium aanzienlijk zijn toegenomen, ondanks dat de activiteit van radioactief jodium tijdens die behandeling is aangetoond door middel van scans voor of na de behandeling. c. Cumulatieve activiteit van radioactief jodium van >600 mCi of 22 gigabecquerel (GBq), waarbij de laatste dosis minstens 6 maanden voorafgaand aan de toegang tot het programma werd toegediend. 4. De patiënt moet een speciale behoefte hebben die niet kan worden vervuld door een huidig gelicenseerd product. Bij de beoordeling van de klinische behoeften van elke patiënt moet zijn geconcludeerd dat de patiënt een speciale behoefte heeft die niet kan worden vervuld door een huidig gelicenseerd en commercieel verkrijgbaar product. 5. Een prestatiestatus van 0 tot 2 van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). 6. Bloeddruk (BP) ≤140/90 mmHg bij de toelatingscontrole met of zonder betablokkers en geen verandering in betablokkers binnen 1 week voorafgaand aan cyclus 1/dag 1. 7. Creatinineklaring ≥30 ml/min volgens de formule van Cockcroft en Gault. 8. Adequate beenmergfunctie: a. Absoluut aantal neutrofielen (Absolute Neutrophil Count; ANC) $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l b. Hemoglobine ≥9,0 g/dl (kan worden gecorrigeerd door groeifactor of transfusie). c. Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9$/l 9. Adequate leverfunctie: a. Bilirubine ≤1,5 × bovengrens van normaal (Upper Limit of Normal; ULN) behalve voor ongeconjugeerde hyperbilirubinemie of syndroom van Gilbert.

	b. Basische fosfatase (Alkaline Phosphatase; ALP), alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) ≤3 × ULN (≤5 × ULN als patiënt levermetastasen heeft). Als ALP >3 × ULN is (bij de afwezigheid van levermetastasen) of >5 × ULN (bij de tegenwoordigheid van levermetastasen) en van de patiënt bekend is dat deze ook beenmetastasen heeft, moet de lever-specifieke ALP gescheiden worden van het totaal en worden gebruikt om de leverfunctie te beoordelen in plaats van de totale ALP. 10. De patient moet <u>een thyroxine-onderdrukkende behandeling</u> ontvangen, en de schildklieren stimulerende hormoon (TSH) mag niet verhoogd zijn (TSH moet ≤ 5,50 mcu/ml zijn). Wanneer dit door de patient wordt getolereerd, moet de thyroxinedosis worden gewijzigd om een TSH-onderdrukking te bereiken (TSH < 0,50 mcu/ml) en deze dosis kan vervolgens gewijzigd worden na de start van lenvatinib om de gewenste TSH-niveaus te bereiken, in overeenstemming met het therapeutisch doel voor de patiënt. 11. Verschaffing van schriftelijk geïnformeerde toestemming (zie deel **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**) 12. Mannen en vrouwen met een leeftijd van ≥18 jaar ten tijde van de geïnformeerde toestemming. 13. Vruchtbare vrouwen mogen binnen 30 dagen voorafgaand aan de toegang tot het programma niet onbeschermd geslachtsverkeer hebben gehad en moeten instemmen met het gebruik van een zeer doeltreffende methode van anticonceptie (zoals geheelonthouding, een spiraal, een methode met dubbele barrière [zoals een condoom plus pessarium met zaaddodend middel], een anticonceptie-implantaat, orale anticonceptie, of een partner met vasectomie met bevestigde azoöspermie) tijdens het gehele programma. Indien momenteel onthoudend, moet de patiënt instemmen met het gebruik van een bovengenoemde methode van dubbele barrière als zij tijdens de periode van het programma of 30 dagen na de staking van lenvatinib seksueel actief wordt. Vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken, moeten minstens 4 weken voorafgaand aan de dosering op een stabiele dosis van hetzelfde hormonale anticonceptieproduct zijn geweest en moet hetzelfde anticonceptiemiddel blijven gebruiken tijdens het programma en nog 30 dagen na staking van lenvatinib. **Uitsluitingscriteria** Patiënten die aan enige van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten:

	Patiënten met >1+ proteïnurie op de urine-dipstick tijdens de toelatingscontrole moeten 24 uur hun urine vergaren voor een kwantitatieve beoordeling van proteïnurie. Patiënten met urine-proteïne ≥1 g/24 u worden niet toegelaten. Een geschiedenis van classificatie >II hartinsufficiëntie volgens de New York Heart Association (NYHA), onstabiele angina, hartinfarct, ernstige aritmie van het hart, of beroerte binnen de afgelopen 6 maanden. Elektrocardiogram (ECG) met QT-interval (QTc) ≥480 ms. Bestaande toxiciteiten in verband met antikankerbehandeling van niveau ≥2, behalve alopecia en infertiliteit. Een geschiedenis van intolerantie tegen of voortgang op voorafgaande behandeling met lenvatinib met als gevolg het staken van lenvatinib. Een geschiedenis van of een begeleidende medische toestand die, naar mening van de behandelend arts, het vermogen van de patiënt vermindert om het protocol veilig te kunnen volgen. Vrouwen die zwanger zijn (positieve ß-hCG-test) of borstvoeding geven. De patiënt wordt toegelaten tot een therapeutisch experiment met lenvatinib en/of een therapeutisch experiment dat in de beoogde indicatie van dit programma loopt. Hypergevoeligheid voor de actieve stof of enige van de excipiënten. De programma-arts zal binnen de 48 uur adviseren over of een patiënt voldoet aan alle inclusiecriteria en Eisai daarover informeren. De behandelende arts van de patiënt zal lenvatinib gewoonlijk binnen 48 kantooruren ontvangen na bevestiging door Idis van het voldoen van de patiënt aan de inclusiecriteria die worden gespecificeerd op het toelatingsformulier voor patiënten “Patient Access Form”.

Duur van het programma	Het programma start zodra het is goedgekeurd door de Belgische autoriteiten. Het zal lopen tot lenvatinib in België in de handel verkrijgbaar is, tenzij (i) het wordt gestopt door de Belgische Minister van sociale zaken en volksgezondheid of het Federale agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten; of (ii) de duur van het programma als ingesteld door die minister van dat agentschap verloopt voordat lenvatinib in België in de handel verkrijgbaar is.
Distributievoorwaarden	Patiënten zullen lenvatinib voor ongeveer een maand ontvangen. Na elke cyclus van 28 dagen zullen zij een nieuwe voorraad lenvatinib ontvangen (voor de volgende cyclus). Patiënten zullen van hun behandelende arts een voorschrift voor lenvatinib krijgen. De patiënt zal dan met het voorschrift naar de ziekenhuisapotheek gaan om het geneesmiddel af te halen. Lenvatinib zal tijdens de deelname van de patiënt aan het programma kosteloos worden verstrekt.
Verantwoordelijke onderneming en arts met betrekking tot het programma	De voor het programma verantwoordelijke farmaceutische onderneming is Eisai Inc., gevestigd aan 300 Tice Boulevard, Woodcliff Lake, New Jersey 07677, VS, tel: +1 201-692-1100, e-mail: ESI_MedInfo@Eisai.com, evenals zijn Europese divisie Eisai Ltd., gevestigd in het European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Verenigd Koninkrijk, tel: +44 0845 676 1400, e-mail EUMedInfo@Eisai.net.. De aanvrager van dit Compassionate Use Programma is Idis Pharma gevestigd in Idis House, Churchfield Raod, Weybridge, KT13 8DB, VK. Als er vragen zijn over dit programma kunt u contact opnemen met Kinali Vaghadia bij Idis op +44 (0) 1932 824000 of een e-mail sturen naar kvaghadia@idispharma.com. De programma-arts is Dr. Katelijne Matthys, Eisai SA/NV Square de Meeûs 38/40 B-1000 Brussels Tel: + 32 (0)497 591 493 Email: medinfo_belgium@eisai.net Als een patiënt vragen heeft over zijn/haar rechten als deelnemer aan het programma, kan hij/zij contact opnemen met de onafhankelijke ethische commissie van Universitair Ziekenhuizen K.U.L., Leuven, telefoonnummer (+ 32) (0)16 34 86 00.
Modaliteiten voor het opruimen van ongebruikte geneesmiddelen	Alle ongebruikte capsules en flessen moeten aan het begin van elke cyclus (28 dagen) teruggebracht worden naar het ziekenhuis waar de patiënt onder het programma wordt behandeld door zijn/haar behandelende arts.

Informatie voor de registratie van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen	De volgende nadelige reacties of bijwerkingen kunnen worden verwacht bij een behandeling met lenvatinib: • een dof of zwak gevoel aan één kant van het lichaam, zware hoofdpijn, aanval, verwardheid, problemen met praten, veranderingen in het gezichtsvermogen of duizelig zijn - dit kunnen symptomen van een beroerte, een bloeding in uw hersenen of het effect op uw hersenen van een sterke verhoging van de bloeddruk zijn. • pijn of druk op de borst, pijn in uw armen, rug, nek of kaak, kortademig zijn, snelle of onregelmatige hartslag, hoesten, blauwige kleur van de lippen of vingers, zeer moe zijn – dit kunnen symptomen van een hartprobleem of een bloedprop in uw long zijn. • hevige pijn in uw buik - dit kan het gevolg zijn van een opening in de wand van uw darm of een fistel (een opening in uw darm die via een buisachtige doorgang naar een ander deel van uw lichaam of huid verbindt). • zwarte, teerachtige ontlasting, mogelijk met bloed, of bloed ophoesten - dit kunnen symptomen van bloeding in uw lichaam zijn. • diarree, misselijk zijn en braken - dit zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen die ernstig kunnen worden als u hierdoor uitgedroogd raakt, wat kan leiden tot nierfalen. Andere bijwerkingen zijn onder meer: *Zeer vaak:* kan bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen • hoge en lage bloeddruk • verlies van eetlust of gewichtsverlies • misselijk zijn en braken, verstopping, diarree, buikpijn, indigestie • zich zeer moe of zwak voelen • hoesten of hese stem • zwellen van de benen • huiduitslag • droge, pijnlijke of ontstoken mond, vreemde smaak • zwelling en ontsteking van de gewrichten; en stijve spieren, botten en gewrichten • duizelig zijn • haaruitval • neusbloedingen • slaapproblemen • veranderingen in urinetests voor proteïne (hoog) en moeilijk plassen of pijn bij het plassen • pijn – spier-, gewrichtspijn, pijn in handen en voeten, hoofdpijn, rugpijn • veranderingen in resultaten van bloedonderzoek naar kaliumspiegels (laag) en calciumspiegels (laag) • bloeduitstorting en problemen met wondgenezing - tekenen van laag aantal bloedplaatjes in het bloed *Vaak:* kan bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen • verlies van lichaamsvocht (uitdroging)

	• hartkloppingen • droge huid, verdikking en jeuken van de huid • opgeblazen gevoel of gas in de darm • traag werkende schildklier • hartproblemen of bloedproppen in de longen (problemen met ademen, pijn op de borst) of andere organen • bloed in de urine, vaker naar de WC moeten (nierfalen) • bloedend tandvlees, bloeding uit de vagina of bloed ophoesten • zich onwel voelen • beroerte • anale fistels • veranderingen in resultaten van bloedonderzoek voor de lever, nier, witte bloedcellen (laag), bloednatrium en -magnesium (laag) en schildklier-stimulerend hormoon (hoog) *Soms:* kan bij maximaal 1 op de 100 mensen voorkomen • pijnlijke infectie of irritatie bij de anus • miniberoerte • leverbeschadiging

INFORMATIONS ESSENTIELLES DESTINÉES AU PATIENT

Nom du médicament	Lenvatinib
Nom du principe actif	Lenvatinib
Indications et conditions d'emploi	Lenvatinib est indiqué dans le traitement du cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif. Les modalités d'utilisation du produit sont normalement d'une dose quotidienne (par voie orale) de 24 mg de lenvatinib, pendant toute la durée de la participation du patient au programme. Lenvatinib étant proposé sous forme de gélules de 4 mg et 10 mg, les patients devront prendre deux gélules de 10 mg et une gélule de 4 mg pour atteindre la dose quotidienne totale de 24 mg. La dose de 24 mg/jour pourra être ajustée ou arrêtée si des effets secondaires apparaissent. La dose quotidienne de lenvatinib doit être prise tous les jours à la même heure, de préférence le matin, pendant ou en dehors des repas.
Conditions, modalités et autres règles relatives à la participation des patients	Pour pouvoir participer au programme, les patients devront satisfaire aux exigences générales suivantes : **Critères d'inclusion** 1. Les patients doivent avoir un diagnostic confirmé par examen histologique ou cytologique de l'un des sous-types de cancer de la thyroïde différencié (DTC) suivants : a. Cancer papillaire de la thyroïde • Variante à cellules folliculaires • Variantes (incluant, sans toutefois s'y limiter : à cellules hautes, à cellules cylindriques, morulaire et cribriforme, solide, à cellules oxyphiles, de type pseudo-Warthin, à cellules trabéculaires, tumeur à stroma de type fasciite nodulaire, variante à cellules de Hürthle d'un carcinome papillaire, carcinome peu différencié) b. Cancer folliculaire de la thyroïde • À cellules de Hürthle • À cellules claires • Insulaire

	2. Preuves radiographiques de la progression de la maladie dans les 12 mois précédant l'inclusion dans le programme (un mois supplémentaire sera permis pour respecter les dates prévues pour la réalisation de scintigraphies de dépistage, c'est-à-dire ≤ 13 mois au maximum avant l'inclusion) 3. Les patients doivent être réfractaires ou résistants à l'iode radioactif pendant les 12 mois du traitement à l'iode radioactif et présenter l'un des critères d'inclusion suivants : a. Une ou plusieurs lésions ne démontrant aucune assimilation d'iode sur les scintigraphies de dépistage de l'iode radioactif b. Une ou plusieurs lésions dont la taille a fortement augmenté pendant les 12 mois de traitement à l'iode radioactif, en dépit de la manifestation de l'activité de l'iode radioactif au moment de ce traitement par scintigraphie pré- ou post-traitement c. Une activité cumulative de l'iode radioactif de > 600 mCi ou de 22 gigabecquerels (GBq), la dernière dose ayant été administrée au moins 6 mois avant l'inclusion dans le programme 4. Les patients doivent avoir un besoin spécial qui ne peut pas être satisfait par un produit actuellement autorisé. L'évaluation des besoins cliniques de chaque patient doit conclure que le patient a un besoin spécial qui ne peut pas être satisfait par un produit actuellement autorisé et commercialisé. 5. Se situer entre 0 et 2 sur l'échelle de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 6. Tension artérielle (TA) ≤ 140/90 mmHg lors du contrôle de l'admissibilité avec ou sans antihypertenseurs et pas de changement des antihypertenseurs la semaine précédant le Cycle 1 / Jour 1 7. Clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min selon la formule de Cockcroft et Gault 8. Fonction convenable de la moelle osseuse : a. Numération absolue des neutrophiles (NAN) ≥ 1,5 x 10^9/l b. Hémoglobine ≥ 9,0 g/dl (peut être corrigée par le facteur de croissance ou une transfusion) c. Numération plaquettaire ≥ 100 x 10^9/l 9. Fonction hépatique convenable : a. Bilirubine ≤ 1,5 x la limite supérieure de la normale (LSN) excepté en cas d'hyperbilirubinémie non conjuguée ou de syndrome de Gilbert b. Phosphatase alcaline (PAL), alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST) ≤ 3 x LSN (≤ 5 x LSN si le patient présente des métastases hépatiques). Si la PAL est > 3 x LSN (en l'absence de métastases hépatiques) ou > 5 x LSN (en présence de métastases hépatiques) et si le patient présente également des métastases osseuses,

	la PAL spécifique du foie doit être séparée du total et utilisée pour évaluer la fonction hépatique au lieu de la PAL totale 10. Les sujets doivent recevoir un traitement de suppression de la thyroxine et le taux de thyréostimuline (TSH) ne doit pas être élevé (≤ 5,50 mcu/ml). Si tolérée par le sujet, la dose de thyroxine devra être adaptée en vue de supprimer la TSH (TSH < 0,50 mcu/ml), cette dose pouvant être modifiée simultanément à l'initiation du traitement par lenvatinib pour atteindre des taux de TSH appropriés, selon la cible thérapeutique du patient. 11. Fournir un consentement éclairé écrit (Section 16.3) 12. Hommes et femmes, âge ≥ 18 ans au moment du consentement éclairé 13. Les femmes en âge de procréer ne doivent pas avoir eu de rapports sexuels non protégés au cours des 30 jours précédant leur inclusion dans le programme et doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace (par ex. abstinence totale, dispositif intrautérin, méthode à double barrière [notamment, préservatif associé à un diaphragme avec spermicide], implant contraceptif, contraceptif oral ou partenaire ayant subi une vasectomie et dont l'azoospermie est confirmée) pendant toute la durée du programme. Les patientes actuellement abstinentes doivent accepter d'utiliser une méthode à double barrière telle que celles décrites ci-dessus si elles deviennent sexuellement actives au cours du programme ou dans les 30 jours suivant l'arrêt de lenvatinib. Les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux doivent avoir reçu une dose stable du même produit contraceptif hormonal pendant au moins 4 semaines avant l'administration du traitement et doivent continuer à utiliser le même contraceptif durant le programme et pendant 30 jours après l'arrêt de lenvatinib. **Critères d'exclusion** Les patients qui répondent à l'un quelconque des critères suivants seront exclus de ce programme : Les patients qui présentent une protéinurie > 1+ sur la bandelette réactive lors du contrôle de l'admissibilité seront tenus de se soumettre à des prélèvements d'urine sur 24 heures en vue d'une évaluation quantitative de la protéinurie. Les patients présentant un taux de protéines dans l'urine ≥ 1 g/24 h ne seront pas admissibles Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive de classe > II selon la New York Heart Association (NYHA), angine de poitrine instable, infarctus du myocarde, arythmie cardiaque grave ou congestion cérébrale au cours des 6 derniers mois Électrocardiogramme (ECG) présentant un intervalle QT(QTc) ≥ 480 ms

	Toxicités de Grade ≥ 2 liées à un traitement anticancéreux, à l'exception de l'alopécie et de la stérilité Antécédents d'intolérance à un traitement antérieur ou de progression de la maladie sous lenvatinib ayant conduit à l'interruption du traitement par lenvatinib Tout antécédent de pathologie médicale concomitante qui, selon le médecin traitant, compromettrait la capacité du patient à mener à bien le protocole dans des conditions sûres Femmes enceintes (test positif à l'hormone β-hCG) ou allaitant Le patient est admissible à un essai clinique en cours avec lenvatinib et/ou à un essai clinique en cours pour l'indication prévue par ce programme. Hypersensibilité au principe actif ou à l'un quelconque des excipients Le médecin responsable du programme déterminera endéans les 48 heures si le patient remplit tous les critères d'inclusion et en informera Eisai. Le médecin traitant du patient recevra le lenvatinib dans un délai de 48 heures ouvrables à compter de la confirmation par Idis que le patient remplit bien les critères d'inclusion spécifiés sur le formulaire d'accès du patient « Patient Access Form ».

Durée du programme	Le programme commencera dès que les autorités belges auront donné leur feu vert. Le programme se poursuivra jusqu'à ce que le lenvatinib soit mis sur le marché en Belgique, à moins (i) qu'il soit arrêté par le ministère belge des Affaires sociales et de la Santé publique ou par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé ; ou (ii) que la durée du programme fixée par ce ministère ou cette agence expire avant que lenvatinib ne soit mis sur le marché en Belgique.
Conditions de distribution	Les patients recevront une quantité de lenvatinib suffisante pour environ un mois. Après chaque cycle de 28 jours, ils recevront un nouveau stock de lenvatinib (pour le cycle suivant). Le médecin traitant du patient remettra au patient une prescription de lenvatinib. Le patient se rendra à la pharmacie de l'hôpital où le médicament lui sera délivré. Le lenvatinib leur sera fourni gratuitement pendant toute la durée de leur participation au programme.
Laboratoire pharmaceutique et médecin responsables du programme	La société responsable du programme est le laboratoire pharmaceutique Eisai Inc., établi au 300 Tice Boulevard, Woodcliff Lake, New Jersey 07677, États-Unis, tel: +1 201-692-1100, email: ESI_MedInfo@Eisai.com ainsi que sa division européenne Eisai Ltd., située à l'European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Royaume-Uni. tel: +44 0845 676 1400, email EUMedInfo@Eisai.net. Le demandeur de ce Compassionate Use Programme est Idis Pharma avec comme siège Idis House, Churchfield Raod, Weybridge, KT13 8DB, UK. En cas de questions concernant le programme veuillez contacter Kinali Vaghadia chez Idis par téléphone au +44 (0) 1932 824000 ou par e-mail à l'adresse suivante : kvaghadia@idispharma.com. Le médecin responsable du programme est le Dr. Katelijne Matthys, Eisai SA/NV Square de Meeûs 38/40 B-1000 Brussels Tel: + 32 (0)497 591 493 Email: medinfo_belgium@eisai.net Si un patient a des questions concernant ses droits en tant que participant au programme, le comité d'éthique indépendant de l'hôpital universitaire de Louvain (Universitaire Ziekenhuizen K.U.L.) peut être contacté au (+ 32) (0)16 34 86 00.
Modalités de mise au rebut des médicaments non utilisés	Au début de chaque cycle de 28 jours, le médecin traitant du patient devra retourner les gélules et flacons non utilisés à l'hôpital où le patient est traité.

Informations relatives à l'enregistrement des réactions indésirables graves inattendues potentiellement liées au produit	Un traitement par lenvatinib peut entraîner les réactions indésirables ou effets secondaires suivants : • sensation d'engourdissement ou de faiblesse d'un côté de votre corps, forts maux de tête, convulsions, confusion, difficultés d'élocution, troubles de la vision ou sensation de vertige - ces symptômes peuvent indiquer un accident vasculaire cérébral, une hémorragie cérébrale, ou constituer l'effet sur votre cerveau d'une forte augmentation de votre tension artérielle. • douleur ou pression thoracique, douleurs dans les bras, le dos, le cou ou la mâchoire, essoufflement, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, toux, bleuissement des lèvres ou des doigts, forte sensation de fatigue – ces symptômes peuvent indiquer un problème cardiaque ou la présence d'un caillot sanguin dans vos poumons. • forte douleur dans l'abdomen – elle peut être due à une perforation de la paroi de vos intestins ou à une fistule (une perforation de votre intestin qui communique au moyen d'un passage semblable à un tube avec une autre partie de votre corps ou votre peau). • selles noires, poisseuses ou sanguinolentes, ou toux accompagnée de crachats sanguins - ces symptômes peuvent indiquer une hémorragie interne. • diarrhée, sensation de mal-être - ce sont des effets secondaires très courants qui, s'ils provoquent une déshydratation, peuvent devenir graves et entraîner une insuffisance rénale. Les autres effets secondaires possibles incluent : *Très courants :* peuvent affecter plus de 1 personne sur 10 • hypertension et hypotension artérielle • perte d'appétit ou perte de poids • sensation de mal-être, constipation, diarrhée, douleur abdominale, indigestion • forte sensation de fatigue ou de faiblesse • toux ou enrouement • gonflement des jambes • éruption cutanée • sécheresse, douleur ou inflammation au niveau de la bouche, présence d'un goût bizarre dans la bouche • gonflement et inflammation des articulations ; et raideurs musculaires, osseuses et articulaires • sensation de vertige • perte de cheveux • saignements de nez • troubles du sommeil • élévation du taux de protéines dans les urines et miction difficile ou douloureuse • douleurs au niveau des muscles, des articulations, des mains et des pieds, de la tête et du dos • diminution des taux de potassium et de calcium dans le sang • ecchymoses et difficultés à cicatriser – signes d'un faible taux de plaquettes dans le sang

	Courants : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 • perte de fluides corporels (déshydratation) • palpitations cardiaques • sécheresse cutanée, épaississement de la peau, prurit • sensation de ballonnement ou flatulences • Insuffisance en hormones thyroïdiennes • problèmes cardiaques ou présence de caillots sanguins dans les poumons (difficultés à respirer, douleur thoracique) ou d'autres organes • présence de sang dans les urines, augmentation de la fréquence de miction (insuffisance rénale) • saignement au niveau des gencives, du vagin, ou toux accompagnée de crachats sanguins • sensation de mal-être • accident vasculaire cérébral • fistule anale • observation, lors des analyses de sang, d'une diminution des taux sanguins de cellules hépatiques, cellules rénales, globules blancs, sodium et magnésium et augmentation du taux de thyréostimuline (TSH) *Rares :* peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100 • infection ou irritation douloureuse dans la région anale • mini-accident vasculaire cérébral • lésions hépatiques

ESSENTIAL INFORMATION FOR THE PATIENT

Name of the medicine	Lenvatinib
Name of the active substance	Lenvatinib

Indication and conditions of use	Lenvatinib's indication is the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. The conditions of use are normally a daily oral (by mouth) dose of 24 mg of lenvatinib, for as long as the patient is in the program. As Lenvatinib comes in 10mg and 4mg capsule strengths, patients will be required to take two 10mg capsules and one 4mg capsule for a total of 24mg in one intake per day. The 24mg/day dose may be adjusted or stopped in case a patient experiences any side effects. The daily dose of lenvatinib should be taken at the same time each day, preferably in the morning with or without food.
Conditions, terms and other rules regarding the participation of patients	In order to be accepted to participate in the program, patients must fulfil the following general requirements: **Inclusion Criteria:** 1. Patients must have histologically or cytologically confirmed diagnosis of one of the following DTC subtypes: a. Papillary thyroid cancer • Follicular variant • Variants (including but not limited to: tall cell, columnar cell, cribriform-morular, solid, oxyphil, Warthin's-like, trabecular, tumor with nodular fasciitis-like stroma, Hürthle cell variant of papillary carcinoma, poorly differentiated) b. Follicular thyroid cancer • Hürthle cell • Clear cell • Insular 2. Radiographic evidence of disease progression within 12 months prior to program enrollment (an additional month will be allowed to accommodate actual dates of performance of screening scans, i.e., within ≤ 13 months) 3. Patients must be radioiodine-refractory or resistant within 12 months of radioiodine therapy and have one of the following: a. One or more lesions that do not demonstrate iodine uptake on any radioiodine scan b. One or more lesions that have substantially increased in size within 12 months of radioiodine therapy, despite demonstration of radioiodine activity at the time of that treatment by pre- or posttreatment scanning

	c. Cumulative activity of radioiodine of >600 mCi or 22 gigabecquerels (GBq), with the last dose administered at least 6 months prior to program entry 4. Patients must have a special need which cannot be met by a currently licensed product. Assessment of the clinical needs of each patient must conclude that patient has a special need which cannot be met by any currently licensed and commercially available product 5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 to 2 6. Blood pressure (BP) ≤140/90 mmHg at the eligibility check with or without antihypertensive medications and no change in antihypertensive medications within 1 week prior to Cycle 1/Day 1 7. Creatinine clearance ≥30 mL/min according to the Cockcroft and Gault formula 8. Adequate bone marrow function: a. Absolute neutrophil count (ANC) ≥1.5 × 109/L b. Hemoglobin ≥9.0 g/dL (can be corrected by growth factor or transfusion) c. Platelet count ≥100 × 109/L 9. Adequate liver function: a. Bilirubin ≤1.5 × upper limit of normal (ULN) except for unconjugated hyperbilirubinemia or Gilbert's syndrome b. Alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) ≤3 × ULN (≤5 × ULN if patient has liver metastases). If ALP is >3 × ULN (in the absence of liver metastases) or >5 × ULN (in the presence of liver metastases) and patients are also known to have bone metastases, the liver-specific ALP must be separated from the total and used to assess the liver function instead of the total ALP 10. Subjects must be receiving thyroxine suppression therapy and thyroid stimulating hormone (TSH) should not be elevated (TSH should be ≤ 5.50 mcu/mL). When tolerated by the subject, thyroxine dose should be changed to achieve TSH suppression (TSH < 0.50 mcu/mL) and this dose can be changed concurrently upon starting lenvatinib to reach appropriate TSH levels, according to the patient's therapeutic target. 11. Provide written informed consent (see Section **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**) 12. Males and females, age ≥18 years at the time of informed consent 13. Females of childbearing potential must not have had unprotected sexual intercourse within 30 days before program entry and must agree to use a highly effective method of contraception (eg, total abstinence, an

	intrauterine device, a double-barrier method [such as condom plus diaphragm with spermicide], a contraceptive implant, an oral contraceptive, or have a vasectomized partner with confirmed azoospermia) throughout the entire program. If currently abstinent, patients must agree to use a double-barrier method as described above if they become sexually active during the program period or for 30 days after lenvatinib discontinuation. Females who are using hormonal contraceptives must have been on a stable dose of the same hormonal contraceptive product for at least 4 weeks before dosing and must continue to use the same contraceptive during the program and for 30 days after lenvatinib discontinuation. **Exclusion Criteria:** Patients who meet any of the following criteria will be excluded from this program: Patients having >1+ proteinuria on urine dipstick at the eligibility check will undergo 24 h urine collection for quantitative assessment of proteinuria. Patients with urine protein ≥1 g/24 h will be ineligible History of congestive heart failure with New York Heart Association (NYHA) Classification >II, unstable angina, myocardial infarction, serious cardiac arrhythmia, or stroke within the past 6 months Electrocardiogram (ECG) with QT interval (QTc) interval ≥480 ms Existing anticancer therapy-related toxicities of Grade ≥2, except alopecia and infertility History of intolerance to or progression on prior treatment with lenvatinib that led to the discontinuation of lenvatinib Any history of or concomitant medical condition that, in the opinion of the treating physician, would compromise the patient's ability to safely complete the protocol Females who are pregnant (positive ß-hCG test) or breastfeeding The patient is eligible for a clinical trial running with lenvatinib and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients

	The program physician will advise within 48 hours on whether a patient fulfils all inclusion criteria and inform Eisai thereof. The patient's treating physician will normally receive lenvatinib within 48 business hours of confirmation by Idis of patient's fulfillment of the inclusion criteria specified on the Patient Access Form.
Duration of the program	The program starts as soon as it is authorised by the Belgian authorities. It will run until lenvatinib is commercially available in Belgium, unless (i) it is discontinued by the Belgian Minister of Social Affairs and Public Health or the Federal Agency of Medicines and Health Products; or (ii) its program duration as set by that Minister of Agency expires before lenvatinib is commercially available in Belgium.
Conditions of distribution	Patients will be provided with lenvatinib for approximately one month. After each cycle of 28 days, they will be provided with a new stock of lenvatinib (for the next cycle). Patients will be issued a prescription for lenvatinib by their treating physician. The patient will then take the prescription to the hospital pharmacy to collect drug. Lenvatinib will be provided at no cost during patients' participation in the program.

Responsible company and physician in relation to the program	The pharmaceutical company responsible for the program is Eisai Inc., located at 300 Tice Boulevard, Woodcliff Lake, New Jersey 07677, USA, tel: +1 201-692-1100, email: ESI_MedInfo@Eisai.com as well as its European division Eisai Ltd., located at European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, United Kingdom, tel: +44 0845 676 1400, email EUMedInfo@Eisai.net. The applicant for this Compassionate Use Programme is Idis Pharma located at Idis House, Churchfield Road, Weybridge, KT13 8DB, UK. If there are any questions about this programme please contact Kinali Vaghadia at Idis on +44 (0) 1932 824000 or send an email to kvaghadia@idispharma.com. The program physician is Dr. Katelijne Matthys, Eisai SA/NV Square de Meeûs 38/40 B-1000 Brussels Tel: + 32 (0)497 591 493 Email: medinfo_belgium@eisai.net If a patient has any questions regarding its rights as a program participant, the independent ethical committee of Universitair Ziekenhuizen K.U.L., Leuven may be contacted at telephone number (+ 32) (0)16 34 86 00.
Modalities for the disposal of unused medicines	Any unused capsules and bottles must be returned at the start of each cycle (28 days) to the hospital where the patient is treated under the program by its treating physician.

Information for the registration of suspected unexpected serious adverse reactions	The following adverse reactions or side effects can be expected with a treament of lenvatinib: • feeling numb or weak on one side of your body, severe headache, seizure, confusion, difficulty talking, vision changes or feeling dizzy - these may be signs of a stroke, bleeding on your brain, or the effect on your brain of a severe increase in blood pressure. • chest pain or pressure, pain in your arms, back, neck or jaw, being short of breath, rapid or irregular heart rate, coughing, bluish colour to lips or fingers, feeling very tired – these may be signs of a heart problem or a blood clot in your lung. • severe pain in your abdomen - this may be due to a hole in the wall of your gut or a fistula (a hole in your gut which links through a tube-like passage to another part of your body or skin). • black, tarry, or bloody stools, or coughing up of blood - these may be signs of bleeding inside your body. • diarrhoea, feeling and being sick - these are very common side effects that can become serious if they cause you to become dehydrated, which can lead to kidney failure. Other side effects include: *Very common:* may affect more than 1 in 10 people • high and low blood pressure • loss of appetite or weight loss • feeling sick and being sick, constipation, diarrhoea, abdominal pain, indigestion • feeling very tired or weak • cough or hoarse voice • swelling of the legs • rash • dry, sore, or inflamed mouth, odd taste sensation • swelling and inflammation of the joints; and stiff muscles, bones and joints • feeling dizzy • hair loss • nose bleeds • trouble sleeping • changes in urine tests for protein (high) and difficult or painful passing of water (urine) • pain – muscle, joint, hands and feet, headache, back • changes in blood test results for potassium levels (low) and calcium levels (low)

	• bruising and difficulty in wound healing - signs of low level of platelets in the blood *Common:* may affect up to 1 in 10 people • loss of body fluids (dehydration) • heart palpitations • dry skin, thickening and itching of the skin • feeling bloated or gas in the bowel • underactive thyroid • heart problems or blood clots in the lungs (difficulty breathing, chest pain) or other organs • blood in the urine, increased frequency in urination (kidney failure) • bleeding from the gums, vagina, or coughing up blood • feeling unwell • stroke • anal fistula • changes in blood test results for liver, kidney, white blood cells (low), blood sodium and magnesium (low), and thyroid stimulating hormone (high) *Uncommon:* may affect up to 1 in 100 people • painful infection or irritation near the anus • mini-stroke • liver damage