

Product Name	Vittrakvi
Active substance	Larotrectinib
Indication and conditions of use	<p>Treatment of adult and paediatric patients with locally advanced or metastatic solid tumors with a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (<i>NTRK</i>) gene fusion that cannot be treated satisfactorily with the available treatment options.</p> <p>The starting dose will be 100 mg BID via capsule or 100 mg/m<sup>2</sup> BID for liquid formulation (not to exceed 100 mg BID).</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>Upon request of the treating physician and the consent of the patient, the responsible physician of Bayer will evaluate the eligibility and respond (approval or rejection) within 5 working days. The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the treating physician is working after approval of an initial or renewal request.</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Written informed consent.</li> <li>• Age ≥ 1 month.</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score of ≤3 or Lansky PS of ≥50 for patients &lt;16 years old.</li> <li>• Locally advanced or metastatic solid tumor.</li> <li>• Tumor harboring <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i> or <i>NTRK3</i> gene fusion, confirmed by one of the local diagnostic testing methods: Fluorescence In Situ Hybridization (FISH), Polymerase Chain Reaction (PCR) or Next-Generation Sequencing (NGS). De-identified pathology report with the confirmed <i>NTRK</i> gene fusion should be provided for Sponsor review as part of screening. Positive Immunohistochemistry (IHC) alone is not sufficient to be considered eligible.</li> <li>• The patient is not eligible for a clinical trial running with larotrectinib and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.</li> <li>• The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.</li> <li>• Adequate liver and renal function assessed within 7 days before starting protocol treatment.</li> <li>• Women of childbearing potential (WOCBP) and fertile men must agree to use adequate contraception when sexually active until at least 1 month after the last drug administration. The treating physician or a designated associate is requested to advise the patient how to achieve</li> </ul>

highly effective birth control.

Exclusion criteria:

- Investigational agent or anticancer therapy within 2 weeks prior to planned start of larotrectinib or 5 half-lives, whichever is shorter, and without recovery of clinically significant toxicities from that therapy.
- Prior progression while receiving approved or investigational tyrosine kinase inhibitors targeting TRK. Subjects who received less than 28 days of treatment and discontinued because of intolerance or toxicity are eligible.
- Symptomatic or unstable brain metastases. (Note: patients with asymptomatic brain metastases are eligible to participate).
- Active uncontrolled systemic bacterial, viral, or fungal infection, unstable cardiovascular disease or other systemic disease that would limit compliance with study procedures.

Unstable cardiovascular disease is defined as:

- Persistently uncontrolled hypertension defined as systolic blood pressure (BP) >150 mmHg and/or diastolic BP >100 mmHg despite antihypertensive therapy. In subjects <18 years, persistent uncontrolled hypertension defined as blood pressure in the 95th percentile or greater despite antihypertensive therapy.
- Myocardial infarction within 3 months of screening.
- Stroke within 3 months of screening.
- Inability to discontinue treatment with a strong CYP3A4 inhibitor or inducer prior to start of treatment initiation.
- Pregnancy or lactation.

<p>Duration of the program</p>	<p>This program starts as soon as it is approved by the national competent authorities (FAGG/FAMPS) and CUP batches are produced and available.</p> <p>After having signed the informed consent form and meeting the inclusion criteria, patients can start the treatment with larotrectinib. Treatment can continue until tumor progression, unacceptable toxicity, patient consent withdrawal, withdrawal from treatment at the discretion of the treating physician or discontinuation of the Compassionate Use Program.</p> <p>Larotrectinib will be provided free of charge on an individual patient basis following the criteria stated in this program from date of approval of the program until:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• the reimbursement of the product in the indication enters into force,</li> <li>• discontinuation is necessary for safety or medical reasons,</li> <li>• Bayer SA-NV is specifically requested to discontinue the Compassionate Use Program by the relevant authorities,</li> <li>• there is no longer a situation of medical need,</li> <li>• other therapeutic options will become available.</li> </ul> <p>The program will be reviewed regularly by Bayer, who has the right to stop the program at any time. It is the intention of Bayer to support the patients that were already enrolled in the program until the end of their treatment. However, the capacity of the company to maintain this support will be evaluated against the outcome and decision of the reimbursement for this treatment regimen.</p> <p>In case <u>reimbursement is obtained</u> and reimbursement criteria are stricter than the inclusion criteria in this Compassionate Use Program, patients already included in the program (respecting the inclusion criteria) and not qualifying for reimbursement can continue to receive larotrectinib as long as the treating physician judges the treatment with larotrectinib is beneficial. For patients who are receiving treatment as part of the program and who fall within reimbursement criteria, reimbursement will have to be requested by the treating physician, so that treatment can be continued with commercially available product.</p> <p>No new patients will be allowed to enter the program after reimbursement has been obtained.</p> <p>In case <u>reimbursement is not obtained (at the latest 30 November 2021)</u>, no new patients will be allowed to enter the program. However, patients who are already included in the program can continue to receive larotrectinib, as long as treatment with larotrectinib is beneficial according to the treating physician.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>Patients will receive larotrectinib at no cost during patients' participation in the program.</p> <p>Larotrectinib will only be made available by Clinigen upon receipt of</p>

	<p>confirmation of patient's eligibility in line with the inclusion/exclusion criteria and once the responsible physician gives a positive advice on the admissibility of the patient upon the individual request submitted by the treating physician and the completion of the requested documents by this treating physician. The initiation and conduct of the treatment with larotrectinib for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician.</p> <p>The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the treating physician is working after approval of an initial or renewal request.</p> <p>Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the treating physician is working.</p>
Responsible of the program	<p><u>Responsible of the program:</u>          Bayer SA-NV          J.E. Mommaertsiaan 14          1831 Diegem (Machelen)          Tel: + 32 2 535 66 57</p> <p><i>For practical questions related to the CUP:</i>          Clinigen Group Customer Services (external service provider for drug supply)          Tel: +32 2 200 86 79          Fax: +32 2 200 86 80  <a href="mailto:MedicineAccess@clinigengroup.com">MedicineAccess@clinigengroup.com</a></p> <p><u>Responsible physician:</u>          Dr. Hans Vandenberghe          Bayer SA-NV          J.E. Mommaertsiaan 14          1831 Diegem (Machelen)          Tel: +32 2 535 65 53          Email: <a href="mailto:hans.vandenberghe@bayer.com">hans.vandenberghe@bayer.com</a></p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused medication needs to be returned to Bayer or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Compassionate use program. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Compassionate use program can only be used for that particular patient.</p>

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

A list of expected adverse reactions according to their frequencies, is provided in table 1 and 2 below. The adverse drug reactions are classified according to the System Organ Class. Frequency groups are defined by the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ), and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency group, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 1.** Adverse Drug Reactions (ADR) reported in TRK fusion-positive cancer patients treated with larotrectinib at recommended dose (overall safety population, n = 196)

System organ class	Frequency	All grades	Grades 3 and 4
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	Very common	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	
	Common		Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) <sup>a</sup>
	Uncommon		Leukocyte count decreased (Leukopenia)
<b>Nervous system disorders</b>	Very common	Dizziness	
	Common	Gait disturbance Paraesthesia	Dizziness Paraesthesia
	Uncommon		Gait disturbance
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Very common	Nausea Constipation Vomiting	
	Common	Dysgeusia <sup>b</sup>	
	Uncommon		Nausea Vomiting
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	Very common	Myalgia	
	Common	Muscular weakness	Myalgia Muscular weakness
<b>General disorders and administration site conditions</b>	Very common	Fatigue	
	Common		Fatigue
<b>Investigations</b>	Very common	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain)	
	Common	Blood alkaline phosphatase increased	Alanine aminotransferase (ALT) increased <sup>a</sup> Aspartate aminotransferase (AST) increased <sup>a</sup> Weight increased (Abnormal weight gain)

<sup>a</sup> Grade 4 reactions were reported

<sup>b</sup> ADR dysgeusia includes the preferred terms “dysgeusia” and “taste disorder”

**Table 2.** Adverse drug reactions reported in TRK fusion-positive paediatric cancer patients treated with larotrectinib at recommended dose (n=73); all Grades

System organ class	Frequency	Infants and toddlers (n=29) <sup>a</sup>	Children (n=30) <sup>b</sup>	Adolescents (n=14) <sup>c</sup>	Paediatric patients (n=73)
--------------------	-----------	--	------------------------------	---------------------------------	----------------------------

	<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	Very common	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)
	<b>Nervous system disorders</b>	Very common			Dizziness	
		Common		Dizziness Paraesthesia Gait disturbance	Paraesthesia	Dizziness Paraesthesia Gait disturbance
	<b>Gastrointestinal disorders</b>	Very common	Nausea Constipation Vomiting	Nausea Constipation Vomiting	Nausea Vomiting	Nausea Constipation Vomiting
		Common		Dysgeusia	Constipation	Dysgeusia
	<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	Common		Myalgia Muscular weakness	Myalgia Muscular weakness	Myalgia Muscular weakness
	<b>General disorders and administration site conditions</b>	Very common	Fatigue	Fatigue	Fatigue	Fatigue
<b>Investigations</b>	Very common	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain) Blood alkaline phosphatase increased	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Blood alkaline phosphatase increased	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Blood alkaline phosphatase increased	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain) Blood alkaline phosphatase increased	
	Common		Weight increased (Abnormal weight gain)	Weight increased (Abnormal weight gain)		

<sup>a</sup> Infant/toddlers (28 days to 23 months): two Grade 4 Neutrophil count decreased (Neutropenia) reactions reported. Grade 3 reactions included seven cases of Neutrophil count decreased (Neutropenia), three cases of Anaemia, three cases of Weight increased (Abnormal weight gain), and one case each of ALT increased and Vomiting.

<sup>b</sup> Children (2 to 11 years): no Grade 4 reactions were reported. Three reported Grade 3 cases of Neutrophil count decreased (Neutropenia), and one case each of Paraesthesia and Myalgia .

<sup>c</sup> Adolescents (12 to <18 years): no Grades 3 and 4 reactions were reported.

### Description of selected adverse reactions

#### *Neurologic reactions*

In the overall safety database (n=196), the maximum grade neurologic reaction observed was Grade 3 which was observed in five (3%) patients and included dizziness (two patients, 1%), paraesthesia (two patients, 1%), and gait disturbance (one patient, <1%). The overall incidence was 26% for dizziness, 8% for paraesthesia and 4% for gait disturbance. Neurologic reactions leading to dose modification included dizziness (2%), paraesthesia (1%), and gait disturbance (<1%). One patient permanently discontinued the treatment due to Grade 3 gait disturbance. In all cases except of one, patients with evidence of anti-tumour activity who required a dose reduction were able to continue dosing at a reduced dose and/or schedule.

*Transaminase elevations*

In the overall safety database (n=196), the maximum grade transaminase elevation observed was Grade 4 ALT increase in 2 patients (1%) and AST increase in 1 patient (<1%). Grade 3 ALT and AST increases in 4 (2%) and 2 (1%) of patients, respectively. Majority of Grade 3 elevations were transient appearing in the first or second month of treatment and resolving to Grade 1 by months 3-4. Grade 2 ALT and AST increases were observed in 10 (5%) and 8 (4%) of patients, respectively, and Grade 1 ALT and AST increases were observed in 47 (24%) and 41 (21%) of patients, respectively.

ALT and AST increases leading to dose modifications occurred in 10 (5%) patients and 8 (4%) patients, respectively. No patient permanently discontinued the treatment due to Grade 3-4 ALT and AST increases.

Additional information on special populations

*Paediatric patients*

Of the 196 patients treated with larotrectinib, 73 (37%) patients were from 28 days to 18 years of age. Of these 73 patients, 40% were 28 days to < 2 years (n=29), 41% were 2 years to < 12 years (n=30), and 19% were 12 years to < 18 years (n=14). The safety profile in the paediatric population (< 18 years) was consistent in types of reported adverse reactions to those observed in the adult population. The majority of adverse reactions were Grade 1 or 2 in severity (see Table 2) and were resolved without larotrectinib dose modification or discontinuation. The adverse reactions of vomiting (38% versus 15% in adults), leucocyte count decrease (16% versus 11% in adults), neutrophil count decrease (27% versus 7% in adults), and blood alkaline phosphatase increased (12% versus 4% in adults) were more frequent in paediatric patients compared to adults.

*Elderly*

Of the 196 patients in the overall safety population who received larotrectinib, 35 (18%) patients were 65 years or older and 10 (5%) patients were 75 years or older. The safety profile in elderly patients (≥ 65 years) is consistent with that seen in younger patients. The adverse reaction gait disturbance (11% versus 5% in all adults) was more frequent in patients of 65 years or older.

The treating physician should report all adverse events to Clinigen within one business day after awareness.

The treating physician can be contacted by Clinigen if supplementary information is needed to evaluate the safety aspects of the reported cases.

Nom du médicament	Vitrakvi
Nom de la substance active	Larotrectinib
Indication et conditions d'utilisation	<p>Traitement de patients adultes et pédiatriques avec tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion de gènes <i>NTRK</i> (<i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase</i>) qui ne peuvent pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements disponibles.</p> <p>La dose initiale sera de 100 mg, deux fois par jour, sous la forme de gélules, ou de 100 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour, sous la forme de solution buvable (sans dépasser 100 mg, deux fois par jour).</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p>Sur demande du médecin traitant et après consentement du patient, le médecin responsable chez Bayer évaluera l'éligibilité et donnera sa réponse (approbation ou refus) dans les 5 jours ouvrables. Le médicament sera délivré à la pharmacie de l'hôpital où le médecin traitant travaille, après l'approbation d'une demande initiale ou d'une demande de renouvellement.</p> <p><u>Critères d'inclusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consentement éclairé écrit.</li> <li>• Âge ≥ 1 mois.</li> <li>• Score ECOG ≤ 3 ou score de Lansky ≥ 50 pour les patients âgés de moins de 16 ans.</li> <li>• Tumeur solide localement avancée ou métastatique.</li> <li>• Tumeur présentant une fusion de gènes <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i> ou <i>NTRK3</i> confirmé par l'une des méthodes diagnostiques locales suivantes: hybridation fluorescente in situ (FISH), réaction de polymérisation en chaîne (PCR) ou séquençage de nouvelle génération (NGS). Le rapport de pathologie désidentifiée, confirmant la fusion de gènes <i>NTRK</i>, doit être fourni pour consultation par le commanditaire dans le cadre des critères de sélection. Une immunohistochimie (IHC) positive seule ne suffit pas pour être considéré éligible.</li> <li>• Le patient n'est pas admissible à une étude clinique en cours avec larotrectinib et/ou à une étude en cours dans l'indication envisagée de ce programme.</li> <li>• Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité.</li> <li>• Les fonctions hépatiques et rénales doivent être démontrées adéquates dans les 7 jours précédant l'instauration du traitement du protocole.</li> <li>• Les femmes en âge de procréer et les hommes en période d'activité génitale doivent accepter d'utiliser une contraception hautement efficace lorsqu'ils sont sexuellement actifs et pendant au moins un mois après la dernière administration. Le médecin traitant ou un associé désigné est invité à conseiller le patient sur la manière de parvenir à un contrôle des naissances très efficace.</li> </ul>



	<p><u>Critères d'exclusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement par un agent expérimental ou traitement contre le cancer dans les 2 semaines précédant l'instauration programmée de larotrectinib ou dans les 5 demi-vies la précédant, selon la première échéance, et sans récupération de toxicités cliniquement significative de ce traitement.</li> <li>• Progression antérieure sous traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase, approuvés ou expérimentaux, ciblant les TRK. Les sujets ayant reçu moins de 28 jours de traitement et ayant dû l'arrêter pour des raisons d'intolérance ou de toxicité sont éligibles.</li> <li>• Métastases cérébrales symptomatiques ou instables. (Remarque: les patients avec métastases cérébrales stables sont éligibles.)</li> <li>• Infection bactérienne, virale ou fongique systémique active et non contrôlée, maladie cardiovasculaire instable ou autre affection systémique susceptible de limiter le respect des procédures de l'étude.</li> </ul> <p>Par «maladie cardiovasculaire instable», on entend :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une hypertension demeurant incontrôlée, définie par une pression artérielle (PA) systolique &gt; 150 mmHg et/ou une PA diastolique &gt; 100 mmHg en dépit d'un traitement antihypertenseur. Chez les sujets âgés de moins de 18 ans, l'hypertension demeurant incontrôlée est définie par une pression artérielle dans le 95<sup>e</sup> percentile ou plus en dépit d'un traitement antihypertenseur.</li> <li>- Un infarctus du myocarde subi dans les 3 mois précédant la sélection.</li> <li>- Un AVC subi dans les 3 mois précédant la sélection.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impossibilité d'arrêter le traitement par un puissant inhibiteur ou inducteur du CYP3A4 avant le début du traitement.</li> <li>• Grossesse ou allaitement.</li> </ul>
Durée	<p>Ce programme commencera dès qu'il sera approuvé par les autorités nationales compétentes (FAGG/AFMPS) et que les lots du CUP seront produits et mis à disposition.</p> <p>Après avoir signé le formulaire de consentement éclairé et rempli les critères d'inclusion, les patients pourront commencer le traitement par larotrectinib. Le traitement pourra être poursuivi jusqu'à progression de la tumeur, toxicité inacceptable, révocation du consentement du patient, retrait du traitement décidé par le médecin traitant ou arrêt du programme d'usage compassionnel.</p> <p>Larotrectinib sera fourni gratuitement par Bayer SA-NV, sur base individuelle, par patient, et selon les critères établis dans ce programme, dès la date d'approbation du programme et jusqu'à:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'entrée en vigueur du remboursement de larotrectinib dans l'indication envisagée,</li> <li>• la nécessité d'arrêter le CUP pour des raisons de sécurité ou des raisons médicales,</li> <li>• une demande spécifique des autorités compétentes à Bayer SA-NV de suspendre le programme,</li> <li>• si la situation de nécessité médicale n'est plus d'application,</li> <li>• la mise à disposition d'autres options thérapeutiques.</li> </ul>

	<p>Le programme sera examiné régulièrement par Bayer, qui a le droit de l'arrêter à tout moment. Bayer a l'intention de soutenir les patients déjà inscrits au programme jusqu'à la fin de leur traitement. Cependant, la capacité de l'entreprise à maintenir ce soutien sera évaluée en fonction des résultats et de la décision de remboursement pour ce traitement.</p> <p>Si le <u>remboursement est obtenu</u> et si les critères de remboursement sont plus stricts que les critères d'inclusion de ce CUP, les patients déjà inclus dans le programme (et qui répondent aux critères d'inclusion), mais ne satisfaisant pas aux critères de remboursement pourront continuer à recevoir larotrectinib aussi longtemps que leur médecin traitant jugera que ce traitement leur est bénéfique. Les patients qui recevraient leur traitement dans le cadre de ce programme et qui répondent aux critères de remboursement, devront dès lors s'adresser à leur médecin de sorte que leur traitement soit poursuivi avec le produit commercialisé. Il n'y aura plus de nouveaux patients admis dans le programme après l'octroi de l'autorisation de remboursement.</p> <p>Si le <u>remboursement du produit n'est pas obtenu au plus tard le 30 novembre 2021</u> l'inclusion de nouveaux patients dans ce programme ne sera plus autorisée. Cependant, les patients qui seraient déjà inclus dans le programme pourront continuer à recevoir larotrectinib aussi longtemps que leur médecin traitant jugera que ce traitement leur est bénéfique.</p>
Conditions de distribution	<p>Les patients recevront larotrectinib gratuitement pendant toute la durée de leur participation au programme.</p> <p>Larotrectinib ne sera mis à disposition par Clinigen qu'après réception de la confirmation de l'éligibilité du patient en vertu des critères d'inclusion/exclusion et de l'avis positif du médecin responsable quant à l'admissibilité du patient, sur demande individuelle du médecin traitant et remise des documents requis dûment complétés par ce médecin traitant. L'initiation et la conduite du traitement par larotrectinib chez un patient particulier relèveront de l'entière et seule responsabilité du médecin traitant.</p> <p>Le médicament sera délivré à la pharmacie de l'hôpital où le médecin traitant travaille après l'approbation d'une demande initiale ou d'une demande de renouvellement.</p> <p>Les patients n'auront accès au médicament qu'à l'hôpital où le médecin traitant travaille.</p>
Responsable	<p><u>Responsable du programme:</u> Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Tel: + 32 2 535 66 57</p> <p><i>Pour des questions pratiques concernant le CUP:</i> Clinigen Group Customer Services (external service provider for drug supply) Tel: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 <a href="mailto:MedicineAccess@clinigengroup.com">MedicineAccess@clinigengroup.com</a></p> <p><u>Médecin responsable:</u> Dr. Hans Vandenberghe</p>

	<p>Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem (Machelen) Tél.: +32 2 535 65 53 <a href="mailto:hans.vandenberghe@bayer.com">hans.vandenberghe@bayer.com</a></p>																																																				
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament non utilisé doit être retourné à Bayer ou éliminé dans une infrastructure appropriée le plus rapidement possible après la sortie du patient du programme d'usage compassionnel. Un médicament attribué à un patient déterminé dans le cadre de ce CUP ne peut être utilisé que pour ce patient particulier.</p>																																																				
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Une liste des effets indésirables attendus en fonction de leur fréquence est fournie dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes ou d'organes. Les groupes de fréquence sont définis sur la base de la convention suivante : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1\ 000</math>), très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p> <p><b>Tableau 1.</b> Effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'un cancer avec fusion <i>NTRK</i> traités par larotrectinib à la dose recommandée (population globale de l'analyse de tolérance, n = 196)</p> <table border="1" data-bbox="384 1048 1501 2031"> <thead> <tr> <th>Classe de systèmes ou d'organes</th> <th>Fréquence</th> <th>Tous grades</th> <th>Grades 3 et 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3"><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></td> <td>Très fréquent</td> <td>Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td></td> <td>Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td></td> <td>Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><b>Affections du système nerveux</b></td> <td>Très fréquent</td> <td>Sensations vertigineuses</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Troubles de la marche Paresthésie</td> <td>Sensations vertigineuses Paresthésie</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td></td> <td>Troubles de la marche</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><b>Affections gastro-intestinales</b></td> <td>Très fréquent</td> <td>Nausées Constipation Vomissements</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Dysgueusie<sup>b</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td></td> <td>Nausées Vomissements</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b></td> <td>Très fréquent</td> <td>Myalgie</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Faiblesse musculaire</td> <td>Myalgie Faiblesse musculaire</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b></td> <td>Très fréquent</td> <td>Fatigue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td></td> <td>Fatigue</td> </tr> <tr> <td><b>Investigations</b></td> <td>Très fréquent</td> <td>Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Classe de systèmes ou d'organes	Fréquence	Tous grades	Grades 3 et 4	<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très fréquent	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)		Fréquent		Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) <sup>a</sup>	Peu fréquent		Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent	Sensations vertigineuses		Fréquent	Troubles de la marche Paresthésie	Sensations vertigineuses Paresthésie	Peu fréquent		Troubles de la marche	<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Nausées Constipation Vomissements		Fréquent	Dysgueusie <sup>b</sup>		Peu fréquent		Nausées Vomissements	<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très fréquent	Myalgie		Fréquent	Faiblesse musculaire	Myalgie Faiblesse musculaire	<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Fatigue		Fréquent		Fatigue	<b>Investigations</b>	Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	
Classe de systèmes ou d'organes	Fréquence	Tous grades	Grades 3 et 4																																																		
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très fréquent	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)																																																			
	Fréquent		Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) <sup>a</sup>																																																		
	Peu fréquent		Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)																																																		
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent	Sensations vertigineuses																																																			
	Fréquent	Troubles de la marche Paresthésie	Sensations vertigineuses Paresthésie																																																		
	Peu fréquent		Troubles de la marche																																																		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Nausées Constipation Vomissements																																																			
	Fréquent	Dysgueusie <sup>b</sup>																																																			
	Peu fréquent		Nausées Vomissements																																																		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très fréquent	Myalgie																																																			
	Fréquent	Faiblesse musculaire	Myalgie Faiblesse musculaire																																																		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Fatigue																																																			
	Fréquent		Fatigue																																																		
<b>Investigations</b>	Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)																																																			

		Augmentation du poids (prise de poids anormale)	
	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) <sup>a</sup> Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) <sup>a</sup> Augmentation du poids (prise de poids anormale)

<sup>a</sup> Des effets de grade 4 ont été rapportés.

<sup>b</sup> L'effet indésirable « dysgueusie » regroupe les termes préférentiels « dysgueusie » et « altérations du goût »

**Tableau 2.** Effets indésirables rapportés chez les patients pédiatriques atteints d'un cancer avec fusion *NTRK* traités par larotrectinib à la dose recommandée (n = 73) ; tous grades confondus

Classe de systèmes ou d'organes	Fréquence	Nourrissons et tout-petits (n = 29) <sup>a</sup>	Enfants (n = 30) <sup>b</sup>	Adolescents (n = 14) <sup>c</sup>	Patients pédiatriques (n = 73)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très fréquent	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)	Anémie Diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) Diminution du taux de leucocytes (leucopénie)
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent			Sensations vertigineuses	
	Fréquent		Sensations vertigineuses Paresthésie Troubles de la marche	Paresthésie	Sensations vertigineuses Paresthésie Troubles de la marche
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Nausées Constipation Vomissements	Nausées Constipation Vomissements	Nausées Vomissements	Nausées Constipation Vomissements
	Fréquent		Dysgueusie	Constipation	Dysgueusie
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Fréquent		Myalgie Faiblesse musculaire	Myalgie Faiblesse musculaire	Myalgie Faiblesse musculaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent	Fatigue	Fatigue	Fatigue	Fatigue
<b>Investigations</b>	Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) Augmentation du poids (prise de poids anormale) Augmentation des phosphatases alcalines sanguines
	Fréquent		Augmentation du	Augmentation du	

			poids (prise de poids anormale)	poids (prise de poids anormale)	
--	--	--	---------------------------------	---------------------------------	--

- <sup>a</sup> Nourrissons et tout-petits (28 jours à 23 mois) : deux cas de diminution du taux de neutrophiles (neutropénie) de grade 4 ont été rapportés. Les cas de grade 3 incluaient sept cas de diminution du taux de neutrophiles (neutropénie), trois cas d'anémie, trois cas d'augmentation du poids (prise de poids anormale), un cas d'augmentation des ALAT et un cas de vomissements.
- <sup>b</sup> Enfants (2 à 11 ans) : aucun cas de grade 4 n'a été rapporté. Trois cas de grade 3 de diminution du taux de neutrophiles (neutropénie), un cas de paresthésie et un cas de myalgie ont été rapportés.
- <sup>c</sup> Adolescents (12 à < 18 ans) : aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été rapporté.

Description de certains effets indésirables

*Effets neurologiques*

Dans la base de données globale sur la tolérance (n = 196), les effets neurologiques avec le grade le plus élevé ont été de grade 3 et ont été observés chez cinq patients (3 %). Il s'agissait de : sensations vertigineuses (deux patients, 1 %), paresthésie (deux patients, 1 %) et troubles de la marche (un patient, < 1 %). L'incidence globale a été de 26 % pour les sensations vertigineuses, 8 % pour la paresthésie et 4 % pour les troubles de la marche. Les effets neurologiques ayant conduit à une modification de la dose comportaient des sensations vertigineuses (2 %), paresthésie (1 %) et troubles de la marche (< 1 %). Un patient a arrêté le traitement définitivement en raison de troubles de la marche de grade 3. Dans tous les cas, sauf un, les patients chez qui une activité anti-tumorale a été observée et chez qui une réduction de la dose a été nécessaire ont pu poursuivre le traitement à une dose réduite et/ou avec un schéma posologique réduit.

*Augmentations des transaminases*

Dans la base de données globale sur la tolérance (n = 196), l'augmentation des transaminases dont le grade était le plus élevé a été une augmentation des ALAT de grade 4 chez 2 patients (1 %) et une augmentation des ASAT chez 1 patient (< 1 %). Une augmentation des ALAT et ASAT de grade 3 a été observée chez 4 patients (2 %) et 2 patients (1 %), respectivement. La plupart des augmentations de grade 3 ont été transitoires et sont apparues au cours du premier ou du deuxième mois de traitement. Elles ont ensuite régressé au grade 1 lors des mois 3-4. Des augmentations des ALAT et des ASAT de grade 2 ont été observées chez 10 patients (5 %) et 8 patients (4 %) respectivement, et des augmentations des ALAT et des ASAT de grade 1 ont été observées chez 47 patients (24 %) et 41 patients (21 %) respectivement.

Des augmentations des ALAT et des ASAT conduisant à des modifications de la dose ont été observées chez 10 patients (5 %) et 8 patients (4 %), respectivement. Aucun patient n'a arrêté définitivement le traitement en raison d'augmentations des ALAT et des ASAT de grade 3-4.

Informations supplémentaires concernant des populations particulières

*Patients pédiatriques*

Parmi les 196 patients traités par larotrectinib, 73 patients (37 %) étaient âgés de 28 jours à 18 ans. Parmi ces 73 patients, 40 % étaient âgés de 28 jours à < 2 ans (n = 29), 41 % étaient âgés de 2 ans à < 12 ans (n = 30), et 19 % étaient âgés de 12 ans à < 18 ans (n = 14). Le profil de tolérance dans la population pédiatrique (< 18 ans) était cohérent avec celui de la population adulte dans la nature des effets indésirables rapportés. Les effets indésirables ont été, pour la plupart, de grade 1 ou 2 en sévérité (voir Tableau 2) et se sont résolus sans modification de la dose ou interruption de larotrectinib. Les effets indésirables suivants ont été plus fréquents chez les patients pédiatriques que chez les adultes : vomissements (38 %

versus 15 % chez les adultes), diminution du taux de leucocytes (16 % versus 11 % chez les adultes), diminution du taux de neutrophiles (27 % versus 7 % chez les adultes) et augmentation des phosphatases alcalines sanguines (12 % versus 4 % chez les adultes).

*Patients âgés*

Parmi les 196 patients dans la population globale pour l'analyse de la tolérance qui ont reçu larotrectinib, 35 patients (18 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 10 patients (5 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Le profil de tolérance chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) est cohérent avec celui des patients plus jeunes. L'effet indésirable suivant a été plus fréquent chez les patients âgés de 65 ans ou plus : troubles de la marche (11 % versus 5 % chez tous les adultes).

Le médecin traitant s'engage à transmettre tous les effets indésirables à Clinigen au plus tard un jour ouvrable après la réception des informations.

Le médecin traitant pourrait être contacté par Clinigen si de plus amples informations sont nécessaires pour évaluer les cas rapportés.

Naam geneesmiddel	Vitrakvi
Naam actieve substantie	Larotrectinib
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Behandeling van volwassenen en kinderen met een lokaal gevorderde of gemetastaseerde vaste tumor met een <i>NTRK</i>-genfusie (<i>NTRK</i> = Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) die niet afdoende behandeld kunnen worden met de beschikbare behandelingen.</p> <p>De startdosering is 100 mg 2x/dag (capsules) of 100 mg/m<sup>2</sup> 2x/dag (vloeibare formulering) (niet meer dan 100 mg 2x/dag).</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Na de aanvraag van de behandelende arts en de toestemming van de patiënt, zal de verantwoordelijke arts bij Bayer evalueren of de patiënt voldoet aan de inclusiecriteria en binnen 5 werkdagen een antwoord formuleren (goedkeuring of weigering). Het geneesmiddel zal na goedkeuring van een eerste verzoek of een verzoek tot hernieuwing worden afgeleverd in de ziekenhuisapotheek waar de behandelende arts werkt.</p> <p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftelijke geïnformeerde toestemming.</li> <li>• Leeftijd ≥ 1 maand.</li> <li>• ECOG-score (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 3 of Lansky PS ≥ 50 voor patiënten &lt; 16 jaar.</li> <li>• Lokaal gevorderde of gemetastaseerde vaste tumor.</li> <li>• Tumor met een <i>NTRK1</i>-, <i>NTRK2</i>- of <i>NTRK3</i>-genfusie, geconfirmeerd door één van de volgende lokale diagnostische testmethoden: fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH), Polymerase Chain Reaction (PCR) of Next-Generation Sequencing (NGS). Het geanonimiseerde rapport van pathologie met de bevestigde <i>NTRK</i>-genfusie moet voor nazicht aan de sponsor worden bezorgd in het kader van de screening. Een positieve immunohistochemie (IHC) alleen volstaat niet om in aanmerking te komen voor deelname aan het programma.</li> <li>• De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopend klinisch onderzoek met larotrectinib en/of een lopend klinisch onderzoek in de beoogde indicatie van dit programma.</li> <li>• De patiënt kan niet afdoende behandeld worden met goedgekeurde en op de markt beschikbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, vanwege problemen met doeltreffendheid en/of veiligheid.</li> <li>• Toereikende lever- en nierfunctie bepaald binnen de 7 dagen voor het starten van de behandeling.</li> <li>• Vrouwen van vruchtbare leeftijd en mannen die kinderen kunnen verwekken moeten akkoord gaan om een zeer doeltreffend voorbehoedmiddel te gebruiken</li> </ul>

	<p>indien seksueel actief en tot minstens één maand na de toediening van de laatste dosis. De behandelende arts of een aangewezen collega wordt verzocht om de patiënt te adviseren hoe een zeer effectieve anticonceptie wordt bereikt.</p> <p><u>Exclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Een experimenteel geneesmiddel of kankertherapie minder dan 2 weken voor de geplande start met larotrectinib of 5 halfwaardetijden (de kortste tijd van de twee) en zonder herstel van klinisch significante toxiciteit als gevolg van die behandeling.</li> <li>• Eerdere progressie van de tumor tijdens behandeling met een goedgekeurde of experimentele tyrosinekinaseremmer gericht op TRK. Patiënten die gedurende minder dan 28 dagen werden behandeld en de behandeling hebben stopgezet wegens intolerantie of toxiciteit, mogen wel aan het programma deelnemen.</li> <li>• Symptomatische of instabiele hersenmetastasen. (Opm.: patiënten met asymptomatische hersenmetastasen mogen wel aan het programma deelnemen.)</li> <li>• Actieve, ongecontroleerde, systemische bacteriële, virale of fungusinfectie, instabiele cardiovasculaire aandoening of een andere systemische ziekte die het naleven van de studieprocedures zou bemoeilijken.</li> </ul> <p>Een instabiele cardiovasculaire aandoening wordt gedefinieerd als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- persistente ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als een systolische bloeddruk &gt; 150 mmHg en/of een diastolische bloeddruk &gt; 100 mmHg ondanks een behandeling met antihypertensiva. Bij patiënten &lt; 18 jaar: persistente, ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd als een bloeddruk in het 95<sup>e</sup> percentiel of hoger ondanks een behandeling met antihypertensiva.</li> <li>- myocardinfarct minder dan 3 maanden voor de screening.</li> <li>- CVA minder dan 3 maanden voor de screening.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Een krachtige CYP3A4-remmer of -inductor voor de start van de behandeling niet kunnen stopzetten.</li> <li>• Zwangerschap of borstvoeding.</li> </ul>
Looptijd	<p>Dit programma start van zodra het is goedgekeurd door de nationale bevoegde autoriteiten (FAGG/FAMPS) en zodra de loten voor het CUP geproduceerd en beschikbaar gesteld zijn.</p> <p>Na ondertekening van het toestemmingsformulier en indien aan de inclusiecriteria wordt voldaan, kunnen de patiënten de behandeling met larotrectinib starten. De behandeling kan worden voortgezet tot progressie van de tumor, optreden van onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming van de patiënt, stopzetting van de behandeling op verzoek van de behandelende arts of stopzetting van het compassionate use programma.</p> <p>Larotrectinib zal gratis aan de patiënten ter beschikking worden gesteld in overeenstemming met de criteria die in dit programma worden beschreven, vanaf de datum van goedkeuring van het programma tot:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de terugbetaling van het product in deze indicatie van kracht gaat,</li> <li>• de stopzetting van het programma noodzakelijk is omwille van veiligheidsredenen of medische redenen,</li> <li>• Bayer SA-NV door de relevante autoriteiten uitdrukkelijk wordt verzocht om het</li> </ul>



compassionate use programma stop te zetten,

- er geen medische nood meer is,
- er andere therapeutische opties beschikbaar zijn.

Het programma zal op regelmatige basis worden geëvalueerd door Bayer, die het recht heeft om het programma op elk moment te beëindigen. Het is de bedoeling van Bayer om de patiënten die al aan het programma deelnamen tot het einde van hun behandeling te ondersteunen. Het vermogen van het bedrijf om deze ondersteuning te behouden, zal echter worden beoordeeld aan de hand van de uitkomst en beslissing van de terugbetaling voor dit behandelingsregime.

In het geval dat terugbetaling voor larotrectinib zal worden verkregen en de terugbetalingscriteria strikter zijn dan de inclusiecriteria van het compassionate use programma, kunnen de patiënten die al in het programma zijn opgenomen (conform de inclusiecriteria) en niet in aanmerking komen voor terugbetaling, verder larotrectinib ontvangen zolang de behandelende arts van oordeel is dat de behandeling met larotrectinib gunstig is. Voor patiënten die worden behandeld in het kader van het programma en die voldoen aan de terugbetalingscriteria, moet de behandelende arts een aanvraag voor terugbetaling indienen, zodat de behandeling kan worden voortgezet met het in de handel verkrijgbare product.

Zodra larotrectinib wordt terugbetaald, zullen geen nieuwe patiënten meer in het programma worden opgenomen.

In het geval dat de terugbetaling niet wordt verkregen (uiterlijk op 30 november 2021), zullen geen nieuwe patiënten meer in het programma worden opgenomen. De patiënten die al in het programma zijn opgenomen, kunnen echter larotrectinib blijven gebruiken zolang de behandeling met larotrectinib volgens de behandelende arts gunstig is.

Distributievoorzwaarden	<p>De patiënten zullen larotrectinib gratis krijgen zolang ze aan het programma deelnemen.</p> <p>Larotrectinib zal alleen worden afgeleverd door Clinigen nadat is bevestigd dat de patiënt in aanmerking komt voor deelname aan het programma conform de inclusie- en exclusiecriteria, en als de verantwoordelijke arts een positief advies geeft. De behandelend arts dient daartoe een aanvraag in en vult de vereiste documenten in. Het starten en de uitvoering van de behandeling met larotrectinib bij een patiënt vallen louter en alleen onder de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.</p> <p>Het geneesmiddel zal na goedkeuring van een eerste verzoek of een verzoek tot hernieuwing worden afgeleverd in de apotheek van het ziekenhuis waar de behandelende arts werkt.</p> <p>De patiënten zullen het geneesmiddel alleen kunnen verkrijgen in het ziekenhuis waar de behandelende arts werkt.</p>
Verantwoordelijke	<p><u>Verantwoordelijke van het programma:</u> Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaam 14 1831 Diegem (Machelen) Tel: + 32 2 535 66 57</p> <p><i>Voor praktische vragen met betrekking tot het CUP:</i> Clinigen Group Customer Services (externe dienstverlener voor de levering van het geneesmiddel) Tel: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 <a href="mailto:MedicineAccess@clinigengroup.com">MedicineAccess@clinigengroup.com</a></p> <p><u>Verantwoordelijke arts:</u> Dr. Hans Vandenberghe Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaam 14 1831 Diegem (Machelen) Tel: +32 2 535 65 53 <a href="mailto:hans.vandenberghe@bayer.com">hans.vandenberghe@bayer.com</a></p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Ongebruikte medicatie moet naar Bayer worden teruggestuurd of op een geschikte plaats worden vernietigd zodra het compassionate use programma voor de patiënt in kwestie is stopgezet. De medicatie die is afgeleverd voor een individuele patiënt in de context van dit CUP kan alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.</p>
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>Een lijst met verwachte bijwerkingen volgens hun frequentie, wordt gegeven in onderstaande tabel 1 en 2. De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>); vaak (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>); soms (<math>\geq 1/1.000, &lt; 1/100</math>); zelden (<math>\geq 1/10.000, &lt; 1/1.000</math>); zeer</p>

zelden (< 1/10.000); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

**Tabel 1.** Bijwerkingen die werden gemeld bij TRK-fusie positieve kankerpatiënten die werden behandeld met larotrectinib in de aanbevolen dosis (totale veiligheidspopulatie, n=196)

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Alle graden	Graad 3/4
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Anemie Neutrofielentelling verlaagd (neutropenie) Leukocytentelling verlaagd (leukopenie)	
	Vaak		Anemie Neutrofielentelling verlaagd (neutropenie) <sup>a</sup>
	Soms		Leukocytentelling verlaagd (leukopenie)
Zenuwstelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid	
	Vaak	Loopstoornis Paresthesie	Duizeligheid Paresthesie
	Soms		Loopstoornis
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Nausea Constipatie Braken	
	Vaak	Dysgeusie <sup>b</sup>	
	Soms		Nausea Braken
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Zeer vaak	Myalgie	
	Vaak	Spierzwakte	Myalgie Spierzwakte
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	
	Vaak		Vermoeidheid
Onderzoeken	Zeer vaak	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename)	
	Vaak	Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	ALAT verhoogd <sup>a</sup> ASAT verhoogd <sup>a</sup> Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename)

<sup>a</sup> Bijwerkingen van graad 4 werden gemeld

<sup>b</sup> De bijwerking 'dysgeusie' omvat de voorkeurstermen 'dysgeusie' en 'smaakstoornis'

**Tabel 2.** Bijwerkingen die werden gemeld bij TRK-fusie positieve pediatrie kankerpatiënten die werden behandeld met larotrectinib in de aanbevolen dosis (n=73); alle graden

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Zuigelingen en peuters (n=29) <sup>a</sup>	Kinderen (n=30) <sup>b</sup>	Adolescenten (n=14) <sup>c</sup>	Pediatrie patiënten (n=73)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Anemie Neutrofielen- telling verlaagd (neutropenie) Leukocytentelling verlaagd (leukopenie)	Anemie Neutrofielen- telling verlaagd (neutropenie) Leukocytentelling verlaagd (leukopenie)	Neutrofielen- telling verlaagd (neutropenie) Leukocytentelling verlaagd (leukopenie)	Anemie Neutrofielen- telling verlaagd (neutropenie) Leukocytentelling verlaagd (leukopenie)

<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Zeer vaak			Duizeligheid	
	Vaak			Duizeligheid Paresthesie Loopstoornis	Duizeligheid Paresthesie Loopstoornis
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	Zeer vaak	Nausea Constipatie Braken	Nausea Constipatie Braken	Nausea Braken	Nausea Constipatie Braken
	Vaak			Dysgeusie	Constipatie Dysgeusie
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Vaak			Myalgie Spierzwakte	Myalgie Spierzwakte
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zeer vaak	Vermoeidheid	Vermoeidheid	Vermoeidheid	Vermoeidheid
<b>Onderzoeken</b>	Zeer vaak	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename) Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	ALAT verhoogd ASAT verhoogd Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename) Alkalische fosfatase in bloed verhoogd
	Vaak			Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename)	Gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename)

<sup>a</sup> Zuigelingen/peuters (28 dagen tot en met 23 maanden): twee gevallen van bijwerking neutrofielentelling verlaagd (neutropenie) van graad 4 werden gerapporteerd. Bijwerkingen van graad 3 omvatten zeven gevallen van neutrofielentelling verlaagd (neutropenie), drie gevallen van anemie, drie gevallen van gewichtsstijging (abnormale gewichtstoename), en één geval elk van ALAT verhoogd en braken.

<sup>b</sup> Kinderen (2 tot en met 11 jaar): geen bijwerkingen van graad 4 werden gerapporteerd. Drie bijwerkingen van graad 3 werden gerapporteerd voor neutrofielentelling verlaagd (neutropenie), en één geval elk van paresthesie en myalgie.

<sup>c</sup> Adolescenten (12 tot 18 jaar): geen bijwerkingen van graad 3 en 4 werden gerapporteerd.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Neurologische reacties*

In de totale veiligheidsdatabase (n=196) was de hoogste graad voor waargenomen neurologische reacties graad 3. Deze werd waargenomen bij vijf (3%) patiënten en omvatte duizeligheid (twee patiënten, 1%), paresthesie (twee patiënten, 1%), en loopstoornis (één patiënt, < 1%). De totale incidentie was 26% voor duizeligheid, 8% voor paresthesie en 4% voor loopstoornis. Neurologische reacties die leidden tot dosisaanpassing omvatten duizeligheid (2%), paresthesie (1%) en loopstoornis (< 1%). Eén patiënt zette de behandeling definitief stop vanwege graad 3 loopstoornis. In alle gevallen behalve één konden patiënten met bewijs van antitumorwerking, voor wie een dosisverlaging noodzakelijk was, toediening voortzetten met een verlaagde dosis en/of een verlaagd schema.

#### *Verhoogde transaminasewaarden*

In de totale veiligheidsdatabase (n=196) was de hoogste graad voor waargenomen verhoogde transaminasewaarden een graad 4 ALAT-verhoging bij 2 patiënten (1%) en ASAT-verhoging bij 1 patiënt (< 1%). Graad 3 ALAT- en ASAT-verhogingen bij respectievelijk 4 (2%) en 2 (1%) patiënten. De meeste graad 3 verhogingen waren tijdelijk van aard, kwamen voor

in de eerste of tweede maand van de behandeling en verbeterden tot graad 1 tegen maand 3-4. Graad 2 ALAT- en ASAT-verhogingen werden waargenomen bij respectievelijk 10 (5%) en 8 (4%) patiënten, en graad 1 ALAT- en ASAT-verhogingen werden waargenomen bij respectievelijk 47 (24%) en 41 (21%) patiënten.

ALAT- en ASAT-verhogingen die leidden tot dosisaanpassingen kwamen voor bij respectievelijk 10 (5%) en 8 (4%) patiënten. Geen patiënt zette de behandeling definitief stop vanwege graad 3-4 ALAT- en ASAT-verhogingen.

#### Aanvullende informatie over bijzondere populaties

##### *Pediatrische patiënten*

Van de 196 patiënten behandeld met larotrectinib, waren er 73 (37%) patiënten in de leeftijd van 28 dagen tot 18 jaar oud. Van deze 73 patiënten was 40% 28 dagen tot < 2 jaar oud (n=29), 41% was 2 jaar tot < 12 jaar oud (n=30) en 19% was 12 jaar tot < 18 jaar oud (n=14). Het veiligheidsprofiel bij de pediatrische patiënten (< 18 jaar) stemde overeen qua type gemelde bijwerkingen die werden waargenomen bij de volwassen populatie. De meeste bijwerkingen waren in ernst van graad 1 of 2 (zie tabel 2) en verdwenen zonder dosisaanpassing of stopzetting van larotrectinib. De bijwerkingen braken (38% versus 15% bij volwassenen), leukocytentelling verlaagd (16% versus 11% bij volwassenen), neutrofielentelling verlaagd (27% versus 7% bij volwassenen), en alkalische fosfatase in bloed verhoogd (12% versus 4% bij volwassenen) kwamen vaker voor bij pediatrische patiënten dan bij volwassenen.

##### *Ouderen*

Van de 196 patiënten in de totale veiligheidspopulatie die larotrectinib kregen, waren 35 (18%) patiënten 65 jaar of ouder en 10 (5%) patiënten 75 jaar of ouder. Het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) komt overeen met het profiel dat is waargenomen bij jongere patiënten. De bijwerking loopstoornis (11% versus 5% bij alle volwassenen) kwam vaker voor bij patiënten van 65 jaar of ouder.

De behandelende arts moet alle bijwerkingen melden aan Clinigen binnen één werkdag nadat hij hiervan op de hoogte werd gesteld.

Clinigen kan contact opnemen met de behandelende arts indien bijkomende informatie nodig is om de veiligheidsaspecten van de gerapporteerde cases te evalueren.