Summarized Information_English
Informations résumées_Français
Samengevatte informatie_Nederlands

Summarized information_English

Product Name	Zepzelca® 4 mg powder for concentrate for solution for infusion
Active substance	Lurbinectedin
Indication and conditions of use	**<u>Indication</u>:** The indication for the Compassionate Use Program (CUP) is: "*Zepzelca (lurbinectedin), in combination with atezolizumab, is indicated for the maintenance treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) whose disease has not progressed after first-line induction therapy with atezolizumab, carboplatin and etoposide*". **<u>Conditions of use</u>**: Patient will receive: • Atezolizumab administered as an intravenous infusion at a fixed dose of 1200 mg over 60 minutes (first infusion) or 30 minutes (subsequent infusions only if first infusion is tolerated) Followed by • Lurbinectedin 3.2 mg/m^2 body surface area, administered as an intravenous infusion over 1 hour. This treatment will be repeated every 21 days until disease progression or unacceptable toxicity. <u>Pre-infusion medication</u>: 1) Before **atezolizumab**: • No premedication is used unless previous infusion related reaction has occurred with previous atezolizumab administration. • If previous infusion related reaction has occurred, premedication with an antihistamine and / or antipyretic may be administered for subsequent infusions at the discretion of the treating physician. • If previous infusion related reaction has occurred, the next infusions of atezolizumab should be administered over 60 minutes 2) Before **lurbinectedin**: All patients must receive the following prophylactic medication 30 minutes before infusion of lurbinectedin. • Corticosteroids (intravenous dexamethasone 8 mg or equivalent). • Serotonin (5-HT3) antagonists (intravenous ondansetron 8 mg or equivalent). This premedication is acceptable to be given before atezolizumab or after atezolizumab and before lurbinectedin.

<table>
<tr><td></td><td>Post-infusion medication:
- Primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is recommended to reduce the risk of severe neutropenia/febrile neutropenia.
- If needed, post-medication can include:
Administration of extended antiemetic treatment for 2 days after the infusion of any of the following:
• Corticosteroids (oral dexamethasone 4 mg or equivalent)
• Serotonin antagonists (oral ondansetron 8 mg or equivalent)
• Metoclopramide (intravenous or oral 10 mg or equivalent every 8 hours)</td></tr>
<tr><td>Conditions, delays and further rules for participation of patients</td><td>To be eligible for participation in this CUP, the patient must meet all the inclusion criteria, and none of the exclusion criteria.
<u>Inclusion criteria</u>:
1. Age ≥ 18 years
2. Voluntary patient consent before treatment administration
3. Patients with ES-SCLC whose disease has not progressed after first-line induction therapy with atezolizumab, carboplatin and etoposide.
4. The patient is not eligible to participate in any clinical trial with Zepzelca® (Lurbinectedin) in combination with Tecentriq® (atezolizumab) or another Investigational Medicinal Product (IMP) in the CUP indication.
5. The patient is not eligible for treatment or cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments options that are reimbursed for the concerned indication, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) ≤ 1
7. Adequate hematological, renal, metabolic and hepatic function:
<table>
<tr><td>Absolute neutrophil count (ANC)</td><td>³ 1.5 x 10^9/l</td></tr>
<tr><td>Platelets count</td><td>³ 100 x 10^9/l</td></tr>
<tr><td>Hemoglobin</td><td>³ 9.0 g/dl</td></tr>
<tr><td>Total bilirubin</td><td>⩽ 1.5 x ULN</td></tr>
<tr><td>Direct bilirubin (if Total bilirubin is > 1,5 x ULN)</td><td>⩽ 1.0 x ULN</td></tr>
<tr><td>Albumin</td><td>³ 3.0 g/dl</td></tr>
<tr><td>AST/ALT</td><td>£ 3.0 x ULN</td></tr>
<tr><td>CPK</td><td>£ 2.5 x ULN</td></tr>
<tr><td>Calculated CrCl
(Cockcroft and Gault’s formula)</td><td>⩾ 30 ml/min</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Other non-hematological drug-related AEs (except clinically non-relevant, isolated increased GGT and/or AP, alopecia, and/or nausea/vomiting/diarrhea non-optimally treated)*	Grade ⩽ 1
Immune-related toxicities (colitis, pneumonitis, endocrinopathies and others)	Grade ⩽ 1
Active infection (including sepsis) and / or bleeding (any grade)	Absence

*Any grade accepted for increased GGT and/or AP. Up to grade 2 nausea, neuropathy and asthenia.

8. Subjects with toxicities attributed to prior induction anti-cancer therapy must have resolved to Grade 1 (according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE] in force) or baseline other than adverse events that are clinically non-significant and/or stable on supportive therapy and are not expected to interfere with treatment.
9. Patients with Central Nervous System metastases are acceptable, provided that they are stable and / or controlled with appropriate treatment (e.g. prior radiotherapy)
10. No more than 9 weeks (63 days) from the last dose of induction treatment.
11. Subjects with history of Hepatitis B, Hepatitis C and / or HIV, are acceptable to include, provided that:
    - Individuals with positive HBV polymerase chain reaction (PCR) or HBV surface antigen (HBsAg) positivity may be allowed to participate if they are receiving prophylactic anti-HBV therapy.
    - Stable levels of transaminases and within the allowed boundaries (for both hepatitis B or C)
    - Stable CD4 counts in case of positive HIV and, if indication of antiretroviral treatment exists, patients must have viral load undetectable and potential interactions between antiretroviral treatment and antineoplastic treatment are not expected to be a major concern for the patient.
12. Women with childbearing potential and women partners of male patients that accept to use a highly effective contraceptive method to avoid pregnancy during the course of the program and for at least seven months after the last administration of the compassionate use treatment.

Exclusion criteria:

1. Pregnant females and / or positive pregnancy test and / or breast feeding patients.

2. No less than 2 weeks (14 days) since last day of radiotherapy (e.g. after the completion of PCI or after the completion of palliative radiotherapy in other location of ≤ 30Gy)
3. Subjects for whom consolidative chest radiation is planned or given
4. Subjects with active or a history of autoimmune disease or immune deficiency (for a full list of excluded conditions check the product information (SmPC) of atezolizumab). Exceptions: hypothyroidism who are on replacement treatment, Type 1 diabetes on insulin and some dermatological conditions with less than 10% of body surface area not requiring any systemic treatment or psoralen plus ultraviolet A radiation.
5. Subjects with a history of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia (e.g., bronchiolitis obliterans), drug-induced pneumonitis, or idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan. History of radiation pneumonitis in the radiation field (fibrosis) is permitted.
6. Subjects with a history of severe allergic anaphylactic reactions to chimeric or humanized antibodies or fusion proteins.
7. Subjects with known hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients such sucrose, lactic acid and sodium hydroxide (for pH-adjustment) (Excipients of lurbinectedin).
8. Any other condition, including concomitant diseases that may affect the safety use of the lurbinectedin in combination with atezolizumab.
9. Prohibited concomitant treatment:
    - Concomitant administration of any other antineoplastic therapy, other investigational agents, immunosuppressive therapies (except corticosteroids at the discretion of the treating physician if no alternative non-steroid medication is possible), Aprepitant or any other NK-1 antagonist (except Rolapitant).

Criteria for treatment continuation:

Variable	***Lurbinectedin***	***Atezolizumab***
ECOG PS	*⩽ 1*	
Absolute neutrophil count (ANC)	*³ 1.5 x 10^9/l*	*No defined requirements*
Platelets count	*³ 100 x 10^9/l*	*No defined requirements*
Total bilirubin	*⩽ 1.0 x ULN*	
Direct bilirubin (if Total bilirubin is > 1.0 x ULN but ⩽ 1,5 x ULN)	*⩽ 1.5 x ULN*	

		Albumin	*³ 3.0 g/dl*	*No defined requirements*
		AST/ALT	*£ 3.0 x ULN*	
		*Muscular toxicity (myalgia, muscular weakness and/or CPK increase)***	*Grade £ 1*	
		Calculated CrCl (Cockcroft and Gault's formula)	*⩾ 30 ml/min*	
		Negative pregnancy test (if woman of potential child bearing)	*Negative*	
		*Other non-hematological drug-related AEs (except clinically non-relevant, isolated increased GGT and/or AP, alopecia, and/or nausea/vomiting/diarrhea non-optimally treated)**	*Grade ⩽ 1*	
		Immune-related toxicities (colitis, pneumonitis, endocrinopathies and others)	*No defined requirements*	*Grade ⩽ 1****
		Active infection (including sepsis) and / or bleeding (any grade)	*Absence*	
		***Any grade accepted for increased GGT and/or AP. Up to grade 2 nausea, neuropathy and asthenia.* *** Rhabdomyolysis has been reported in patients treated with lurbinectedin, therefore monitoring of creatine phosphokinase (CPK) and / or muscular toxicity prior to lurbinectedin administration is justified.* *AEs, adverse event(s); ANC, absolute neutrophil count; AP, alkaline phosphatase; AST/ALT, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase; CrCl, creatinine clearance; CPK, creatine phosphokinase; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GGT, gamma-glutamyltransferase; ULN, upper limit of normal.* ****Please refer to atezolizumab SmPC*		
Duration of the program		The compassionate use program will run from the establishment of the program until the clinical reasons (SCLC) end or until a reimbursement for the condition is in place in Belgium.		

	At the time the program ends patients participating in the program must switch to the commercially available medicinal product if applicable. However as long as the medicinal product is not commercially available and reimbursed in Belgium for SCLC, the applicant shall continue to provide the medicinal product to these patients that were already included in the program, according to the modalities of the closed program unless otherwise decided by the competent authority for scientific reasons.
Conditions of distribution	•The treating physician checks ongoing clinical trials that could be suitable for the patients and checks the inclusion and exclusion criteria of the program. •The treating physician submits a motivated request to the responsible physician, in written or electronic, to supply Lurbinectedin for an individual patient. •The responsible physician verifies the inclusion/exclusion criteria and the treating physician's motivation for enrolling this patient. In case of positive opinion, the responsible physician sends their agreement to the responsible of the program who will make Lurbinectedin available to the patient through the pharmacist <u>Product distribution</u>: In case of a positive opinion for the responsible physician, Pharma Mar, will make lurbinectedin available to the patient through the pharmacist. Pharma Mar coordinates the product supply, and delivery typically occurs within 7-10 working days following the treating physician's motivated request.
Responsible of the program	**Responsible of the program**: Pharma Mar S.A. Avda de los Reyes, 1 Polígono Industrial "La Mina" 28770 Colmenar Viejo (Madrid) Spain Phone: + 34 91 846 6000 Fax: + 34 91 846 6003 Email: be_comp_use@pharmamar.be Erik Luepke Estefan, MD. Clinical Oncology. Clinical Development. Pharma Mar S.A. Phone:+ 34 91 846 6087 Fax: + 34 91 823 4504 E-mail: <u>xeluepke@pharmamar.com</u> **Responsible Physician**: Dr Erik Present Ottegemsesteenweg-Zuid 880 box 381 9000 Gent Phone: +32486784756

	Email: epresent@kintiga.com
Modalities for the disposal	All unused medication should be returned to Pharma Mar S.A. or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the program. Medication provided for an individual patient request under the program should be used for that specific patient only.
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	**Lurbinectedin in combination with Atezolizumab:** This safety information should be used on conjunction of the known safety profiles of lurbinectedin (monotherapy and / or in combination) The safety of lurbinectedin with atezolizumab was evaluated in IMforte, a randomized, multicenter, open-label study in which 242 patients with ES-SCLC whose disease had not progressed after first-line induction therapy with atezolizumab, carboplatin, and etoposide received maintenance therapy with lurbinectedin and atezolizumab. Based on available data from the IMForte trial, adverse events observed with lurbinectedin treatment in combination with atezolizumab include those which are: **Very common (frequency observed ≥ 10%):** ▪ Anemia: A condition in which there is a lower-than-normal number of red blood cells. It may result in symptoms like fatigue, palpitations, dizziness or malaise. It might require red blood cell transfusions. ▪ Thrombocytopenia: A condition in which there is a lower-than-normal number of platelets in the blood. It may result in easy bruising and excessive bleeding from wounds or bleeding in mucous membranes and other tissues. ▪ Leukopenia: A condition in which there is a lower-than-normal number of white blood cells (leukocytes) in the blood. It may increase the risk of infection. ▪ Neutropenia: A condition in which there is a lower-than-normal number of neutrophils (a type of white blood cell). It may increase the risk of potentially serious infections. ▪ Nausea: A feeling of sickness or discomfort in the stomach that may come with an urge to vomit. ▪ Vomiting. ▪ Fatigue: A condition marked by extreme tiredness and inability to function due to lack of energy and strength, weakness. ▪ Decreased appetite, loss of appetite. ▪ Constipation: A condition in which stool becomes hard, dry, and difficult to pass, and bowel movements do not happen very often. Other symptoms may include painful bowel movements, and feeling bloated, uncomfortable, and sluggish. ▪ Diarrhea: Frequent and watery bowel movements. ▪ Musculoskeletal pain

	▪ Dyspnea: Difficulty in breathing or shortness of breath. **Common (frequency observed ≥ 1 % and < 10%):** ▪ Febrile neutropenia or neutropenic infection (severe infection while your defenses are low, which may require hospitalization and intravenous antibiotic therapy). ▪ Abdominal pain or discomfort. ▪ Fever, chills or the sensation of temperature increase without fever. ▪ Headache. ▪ Peripheral neuropathy: Numbness or diminished sensation to pressure, which may hamper normal daily activities such as dressing and undressing. ▪ Skin alterations: such as pruritus. ▪ Phlebitis or local infusion site reactions: inflammation (redness, swelling, pain, and heat) of a vein through which lurbinectedin is administered. ▪ Increased risk/frequency and/or duration of common infection due to transient decrease of the ability of your immune system to fight against microorganisms (bacterial, virus, fungi). It may include infections such as nasopharyngitis, rhinitis, pneumonia, vaginitis, urinary infections, among others. ▪ Changes in blood laboratory parameters (e.g creatinine or creatin phospho-quinase [CPK]) might be found in some cases and may require specific management. ▪ Joint pain ▪ Liquid/fluid retention (edemas). ▪ Dizziness. ▪ Abnormal blood tests related to liver function. Usually not associated with clinical symptoms. ▪ Lymphopenia: A condition in which there is a lower-than-normal number of lymphocytes (a type of white blood cell, like leukocytes, important for immunity and defense against infections) in the blood. ▪ Hypothyroidism: a condition in which the thyroid gland is not able to produce thyroid hormones. It might be needed treatment replacement with oral pills. ▪ Hypomagnesemia: low level of magnesium in blood. It may require specific management (e.g. magnesium supplement). ▪ Cough ▪ Dysgeusia ▪ Stomatitis ▪ Mucose inflamation ▪ Extravasation, that is, leakage of the drug outside the vein during its administration, which can lead to redness and pain in less severe cases.

	Uncommon though potentially serious adverse events (frequency observed ~ 1%): ▪ Severe cases of extravasation can cause serious tissue damage and ulceration ▪ Extravasation, the spread of the drug out of the vein during its administration, may result in redness and pain in less serious cases or may lead to serious tissue injury and ulceration. ▪ Rhabdomyolysis ▪ Tumor lysis syndrome ▪ Fatal adverse reactions occurred in 5% of patients receiving lurbinectedin with atezolizumab, in most cases due to pneumonia and other lung infections. **<u>Lurbinectedin</u>** This is the safety profile of lurbinectedin to be included in the informed consent form to be given to the patients. Based on available data, adverse events observed with lurbinectedin treatment include those which are: **Very common (frequency observed ≥ 10%):** ▪ Anemia: A condition in which there is a lower-than-normal number of red blood cells. It may result in symptoms like fatigue, palpitations, dizziness or malaise. It might require red blood cell transfusions. ▪ Lymphopenia: A condition in which there is a lower-than-normal number of lymphocytes (a type of white blood cell, like leukocytes, important for immunity and defense against infections) in the blood. ▪ Thrombocytopenia: A condition in which there is a lower-than-normal number of platelets in the blood. It may result in easy bruising and excessive bleeding from wounds or bleeding in mucous membranes and other tissues. ▪ Leukopenia: A condition in which there is a lower-than-normal number of white blood cells (leukocytes) in the blood. It may increase the risk of infection. ▪ Neutropenia: A condition in which there is a lower-than-normal number of neutrophils (a type of white blood cell). It may increase the risk of potentially serious infections. ▪ Abnormal blood tests related to liver function. Usually not associated with clinical symptoms. ▪ Nausea: A feeling of sickness or discomfort in the stomach that may come with an urge to vomit. ▪ Vomiting. ▪ Fatigue: A condition marked by extreme tiredness and inability to function due to lack of energy and strength, weakness. ▪ Decreased appetite, loss of appetite. ▪ Constipation: A condition in which stool becomes hard, dry, and difficult to pass, and bowel movements do not happen very

	often. Other symptoms may include painful bowel movements, and feeling bloated, uncomfortable, and sluggish. ▪ Diarrhea: Frequent and watery bowel movements. **Common (frequency observed ≥ 1% and < 10%):** ▪ Febrile neutropenia or neutropenic infection (severe infection while your defenses are low, which may require hospitalization and intravenous antibiotic therapy). ▪ Abdominal pain or discomfort. ▪ Sores (stomatitis) in the mouth or inflammation within your digestive system (mucositis) that may result in difficulty in eating and drinking. Could be painful or not. ▪ Fever, chills or the sensation of temperature increase without fever. ▪ Headache. ▪ Dyspnea: Difficulty in breathing or shortness of breath. ▪ Dysgeusia: Changes in the taste of food. ▪ Peripheral neuropathy: Numbness or diminished sensation to pressure, which may hamper normal daily activities such as dressing and undressing. ▪ Insomnia. ▪ Skin alterations: such as rash, dry skin, redness, hives or itching. ▪ Phlebitis or local infusion site reactions: inflammation (redness, swelling, pain, and heat) of a vein through which lurbinectedin is administered. ▪ Alopecia: Hair loss may occur; however, it is rarely extensive with lurbinectedin treatment alone; hair usually grows again after treatment discontinuation. ▪ Increased risk/frequency and/or duration of common infection due to transient decrease of the ability of your immune system to fight against microorganisms (bacterial, virus, fungi). It may include infections such as nasopharyngitis, rhinitis, pneumonia, vaginitis, urinary infections, among others. ▪ Weight alterations (increased or decreased). ▪ Changes in blood laboratory parameters (e.g., albumin, sodium, potassium, calcium, creatinine or uric acid) might be found in some cases and may require specific management. ▪ Dehydration. ▪ Musculoskeletal and/or joint pain and/or weakness with or without abnormal muscular function blood tests. ▪ Liquid/fluid retention (edemas). ▪ Dizziness.

Uncommon though potentially serious adverse events (frequency observed ~ 1%):

- Pneumonitis (pulmonary inflammation).
- Hypotension (low blood pressure): with or without dizziness or malaise when you change posture rapidly.
- Hypertension (high blood pressure).
- Serious infections and/or sepsis (severe infection caused by microorganisms, especially bacteria, in the blood or tissues), which require intravenous antibiotic treatment and hospital admission for adequate management. This could be associated with liver, renal, respiratory or multiorgan impairment, which may require Intensive Care Unit (ICU) admission in order to adequately manage it.
- Thrombotic events (clots in vessels).
- Extravasation, the spread of the drug out of the vein during its administration, may result in redness and pain in less serious cases or may lead to serious tissue injury and ulceration.

Some of the adverse events found with lurbinectedin treatment have been observed rarely (e.g., sever muscular problems such as rhabdomyolysis); however, they might be serious and some might even be life-threatening, and thus require prompt hospitalization for adequate management. Most patients suffering these adverse events have recovered completely with adequate treatment; however, there is a risk that some patients may not fully recover or that recovery might take several weeks.

Warning (only for fertile participants):

Pregnancy – Breast feeding risks:

There are no data from the use of lurbinectedin in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity.

Lurbinectedin is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using highly effective contraception.

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.
You must stop breast-feeding before you start your treatment with lurbinectedin and you must not begin breast-feeding again until your doctor has confirmed that it is safe to do so.
If you are a female patient who is able to become pregnant, you must use adequate contraceptive precautions during treatment and for **7 months** following the end of treatment with lurbinectedin.
If you are a male patient with a female partner who is able to become pregnant, you must use effective birth control during

		treatment with and for **4 months** after your final dose of lurbinectedin. In the case of pregnancy, you (or your partner) will be asked to sign a release of information form to allow the collection of information on the progress of the pregnancy and its outcome. The treating Physician will take this information to the study Sponsor for safety monitoring follow up.

Informations résumées_Français

Nom du produit	Zepzelca® 4 mg, poudre pour solution pour perfusion
Substance active	Lurbinectédine
Indication et conditions d'utilisation	**<u>Indication</u> :** Indication du ce programme d'usage compassionnel: « *Le Zepzelca (lurbinectédine), associé à l'atézolizumab, est indiqué pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade avancé (CPPC) dont la maladie n'a pas progressé après un traitement d'induction de première intention par atézolizumab, carboplatine et étoposide.* ». **<u>Conditions d'utilisation</u>** : Le patient recevra : • De l'atézolizumab administré en perfusion intraveineuse à une dose fixe de 1200 mg pendant 60 minutes (première perfusion) ou 30 minutes (les perfusions suivantes seront administrées uniquement si la première perfusion est tolérée) Suivi par • De la lurbinectédine administrée en perfusion intraveineuse par dose de 3,2 mg/m^2 de surface corporelle pendant 1 heure. Ce traitement sera répété tous les 21 jours jusqu'à une amélioration de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. <u>Médicaments avant la perfusion</u> : 3) Avant l'**atézolizumab**: • Aucune prémédication n'est utilisée à moins qu'une réaction liée à la perfusion ne soit survenue lors d'une précédente administration d'atézolizumab. • En cas de réaction antérieure liée à la perfusion, une prémédication avec un antihistaminique et/ou un antipyrétique peut être administrée pour les perfusions suivantes, à la discrétion du médecin traitant. • En cas de réaction liée à une perfusion antérieure, les perfusions suivantes d'atézolizumab doivent être administrées en 60 minutes. 4) Avant la **lurbinectédine**: Tous les patients doivent recevoir le médicament prophylactique suivant 30 minutes avant la perfusion de lurbinectédine. • Corticostéroïdes (dexaméthasone intraveineuse 8 mg ou équivalent). • Antagonistes de la sérotonine (5-HT3) (ondansétron intraveineux 8 mg ou équivalent). Cette prémédication peut être administrée avant ou après l'atézolizumab et avant la lurbinectédine.

<table>
<tr><td></td><td>Médicaments après la perfusion:
- Une prophylaxie primaire par le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) est recommandée pour réduire le risque de neutropénie sévère/fébrile.
- Si nécessaire, un post-traitement peut inclure :
Administration d'un traitement antiémétique prolongé pendant 2 jours après la perfusion de l'un des produits suivants :
• Corticostéroïdes (dexaméthasone orale 4 mg ou équivalent)
• Antagonistes de la sérotonine (ondansétron oral 8 mg ou équivalent)
• Métoclopramide (par voie intraveineuse ou orale, 10 mg ou équivalent toutes les 8 heures)</td></tr>
<tr><td>Conditions, délais et autres règles de participation des patients</td><td>Pour pouvoir participer à ce PUC, le patient doit remplir l'ensemble des critères d'inclusion et ne présenter aucun critère d'exclusion.
<u>Critères d'inclusion</u> :
1. Âge ≥ 18 ans.
2. Consentement du patient avant l'administration du traitement.
3. Patients atteints d'un CPPC de stade avancé dont la maladie ne s'est pas améliorée après un traitement d'induction de première intention à base d'atézolizumab, de carboplatine et d'étoposide.
4. Le patient n'est pas éligible à participer à un essai clinique avec Zepzelca® (Lurbinectedine) en combinaison avec Tecentriq® (atezolizumab) ou un autre médicament expérimental (IMP) dans l'indication CUP.
5. Le patient n'est pas éligible au traitement ou ne peut pas être traité de manière adéquate avec les options de traitement alternatives approuvées et disponible commerciales qui sont remboursées pur l'indication concernée, selon les lignes directrices cliniques, en raison de l'efficacité et/ou de la sécurité.
6. Indice de performance (IP) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 1.
7. Fonctions hématologique, rénale, métabolique et hépatique adéquates :
<table>
<tr><td>Nombre absolu de neutrophiles (NAN)</td><td>³ 1,5 x 10^9/l</td></tr>
<tr><td>Numération plaquettaire</td><td>³ 100 x 10^9/l</td></tr>
<tr><td>Hémoglobine</td><td>³ 9,0 g/dl</td></tr>
<tr><td>Bilirubine totale</td><td>≤ 1,5 x LSN</td></tr>
<tr><td>Bilirubine directe (si la bilirubine totale est > 1,5 x LSN)</td><td>≤ 1,0 x LSN</td></tr>
<tr><td>Albumine</td><td>³ 3,0 g/dl</td></tr>
<tr><td>ASAT/ALAT</td><td>£ 3,0 x LSN</td></tr>
<tr><td>CPK</td><td>£ 2,5 x LSN</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

ClCr calculée (formule de Cockcroft et Gault)	≥ 30 ml/min
Autres événements indésirables non hématologiques liés au médicament (à l'exception des GGT et/ou PAL isolées augmentées et non cliniquement significatives, de l'alopécie, et/ou des nausées/vomissements/diarrhées traités de façon non optimale)*	Grade ≤ 1
Toxicités liées au système immunitaire (colite, pneumonie, endocrinopathies et autres)	Grade ≤ 1
Infection active (y compris septicémie) et/ou hémorragie (tous grades confondus)	Absence

*Tout grade accepté pour une augmentation des GGT et/ou PAL. Nausées, neuropathie et asthénie jusqu'au grade 2.

8. Les patients présentant des toxicités attribuées à un traitement anticancéreux d'induction antérieur doivent avoir atteint le grade 1 (selon les critères terminologiques communs pour les événements indésirables du National Cancer Institute [NCI CTCAE] en vigueur) ou au niveau de base, à l'exception des événements indésirables qui sont cliniquement non significatifs et/ou stables sous traitement de soutien et qui ne sont pas susceptibles d'interférer avec le traitement.
9. Les patients présentant des métastases du système nerveux central sont éligibles, à condition qu'elles soient stables et/ou contrôlées par un traitement approprié (par exemple, une radiothérapie antérieure).
10. Pas plus de 9 semaines (63 jours) après la dernière dose du traitement d'induction.
11. Les patients ayant des antécédents d'hépatite B, d'hépatite C et/ou de VIH peuvent être inclus dans les conditions suivantes :
    a. Les patients présentant une réaction positive à la chaîne de la polymérase (PCR) du VHB ou une positivité de l'antigène de surface du VHB (HBsAg) peuvent être autorisés à participer s'ils reçoivent un traitement prophylactique anti-VHB.
    b. Niveaux stables des transaminases et dans les limites autorisées (pour l'hépatite B ou C).
    c. Stabilité des CD4 en cas de séropositivité et, en cas d'indication de traitement antirétroviral, les patients doivent avoir une charge virale indétectable et les interactions potentielles entre le traitement antirétroviral et le traitement antinéoplasique ne sont pas censées constituer une préoccupation majeure pour les patients.

	12. Femmes en âge de procréer et partenaires féminines des patients masculins qui acceptent d'utiliser un moyen de contraception hautement efficace pour éviter toute grossesse pendant la durée du programme et pendant au moins sept mois après la dernière administration du traitement d'usage compassionnel. **<u>Critères d'exclusion</u>** : 1. Femmes enceintes et/ou test de grossesse positif et/ou des femmes allaitantes 2. Au moins 2 semaines (14 jours) depuis le dernier jour de radiothérapie (par exemple après l'achèvement de la PCI ou après l'achèvement de la radiothérapie palliative dans une autre localisation de ≤ 30Gy). 3. Patients pour lesquels une radiothérapie thoracique de consolidation à dose élevée –– est prévue ou donnée. 4. Patients ayant une maladie auto-immune active ou un antécédent de maladie auto-immune ou une déficience immunitaire (pour une liste complète des conditions exclues, consulter l'information sur le produit (RCP) de l'atezolizumab). Exceptions : hypothyroïdie chez les patients sous traitement de substitution, diabète de type 1 sous insuline et certaines affections dermatologiques touchant moins de 10 % de la surface corporelle ne nécessitant aucun traitement systémique ou traitement par psoralène et rayonnement ultraviolet A. 5. Patients ayant des antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumonie organisée (par exemple, bronchiolite oblitérante), de pneumonie médicamenteuse ou de pneumonie idiopathique, ou présentant des signes de pneumonie active lors de la tomodensitométrie thoracique de dépistage. Les antécédents de pneumonite post-radiation dans le champ de radiation (fibrose) sont autorisés. 6. Patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques allergiques sévères aux anticorps chimériques ou humanisés ou aux protéines de fusion. 7. Patients présentant une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients tels que la saccharose, l'acide lactique et l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) (excipients du lurbinectédine). 8. Toute autre condition, y compris les maladies concomitantes, pouvant affecter la sécurité de l'utilisation du lurbinectédine en association avec l'atezolizumab. 9. Traitement concomitant interdit : • Administration concomitante de toute autre thérapie antinéoplasique, d'autres agents en investigation, de thérapies immunosuppressives (sauf corticostéroïdes à la discrétion du médecin traitant si aucun autre médicament non stéroïdien n'est possible), d'Aprepitant ou de tout autre antagoniste NK-1 (sauf le Rolapitant).

Critères de poursuite du traitement :

Variable	***Lurbinectédine***	***Atézolizumab***
IP ECOG	*≤ 1*	
Nombre absolu de neutrophiles (NAN)	*³ 1,5 x 10^9/l*	*Pas d'exigences définies*
Numération plaquettaire	*³ 100 x 10^9/l*	*Pas d'exigences définies*
Bilirubine totale	*≤ 1,0 x LSN*	
Bilirubine directe (si la bilirubine totale est > 1,0 x LSN mais ≤ 1,5 x LSN)	*≤ 1,5 x LSN*	
Albumine	*³ 3,0 g/dl*	*Pas d'exigences définies*
ASAT/ALAT	*£ 3,0 x LSN*	
*Toxicité musculaire (myalgie, faiblesse musculaire et/ou augmentation de la CPK)***	*Grade £ 1*	
ClCr calculée (formule de Cockcroft et Gault)	*≥ 30 ml/min*	
Test de grossesse négatif (pour les femmes en âge de procréer)	*Négatif*	
*Autres événements indésirables non hématologiques liés au médicament (à l'exception des GGT et/ou PAL isolées augmentées et non cliniquement significatives, de l'alopécie, et/ou des nausées/vomissements/diarrhées traités de façon non optimale)**	*Grade ≤ 1*	
Toxicités liées au système immunitaire (colite, pneumonie, endocrinopathies et autres)	*Pas d'exigences définies*	*Grade ≤ 1****
Infection active (y compris septicémie) et/ou hémorragie (tous grades confondus)	*Absence*	

	***Tout grade accepté pour une augmentation des GGT et/ou PAL. Nausées, neuropathie et asthénie jusqu'au grade 2.* *** Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients traités par lurbinectédine. Il est donc justifié de surveiller la créatine phosphokinase (CPK) et/ou la toxicité musculaire avant l'administration de la lurbinectédine.* *EI, événement(s) indésirable(s) ; NAN, nombre absolu de neutrophiles ; PAL, phosphatase alcaline ; ASAT/ALAT, aspartate aminotransférase/alanine aminotransférase ; ClCr, clairance de la créatinine ; CPK, créatine phosphokinase ; IP ECOG, indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group ; GGT, gamma-glutamyltransférase ; LSN, limite normale supérieure.* ****Veuillez vous référer au RCP de l'atézolizumab*
Durée du programme	Le programme d'usage compassionnel s'applique à partir de sa mise en place jusqu'à la disparition des raisons d'ordre clinique (CPPC) ou à l'obtention d'un remboursement pour cette maladie en Belgique. À la fin du programme, les patients participants devront passer au médicament disponible dans le commerce, le cas échéant. Toutefois, tant que le médicament n'est pas disponible dans le commerce et remboursé en Belgique pour le CPPC, le demandeur est tenu de continuer à fournir le médicament aux patients déjà inclus dans le programme, selon les modalités du programme fermé, sauf décision contraire de l'autorité compétente pour des raisons scientifiques.
Conditions de distribution	•Le médecin traitant vérifie les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion du programme. •Le médecin traitant soumet au médecin responsable une demande motivée, par écrit ou par voie électronique, de fourniture de lurbinectédine pour un patient donné. •Le médecin responsable vérifie les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant pour inscrire ce patient. En cas d'avis positif, le médecin responsable transmet son accord au responsable du programme qui mettra la lurbinectédine à la disposition du patient par l'intermédiaire du pharmacien. <u>Distribution du produit</u> : En cas d'avis positif du médecin responsable, Pharma Mar mettra la lurbinectédine à la disposition du patient par l'intermédiaire du pharmacien. Pharma Mar coordonne l'approvisionnement en produits et la livraison est généralement réalisée dans les 7 à 10 jours ouvrables suivant la demande motivée du médecin traitant.
Responsable du programme	**Responsable du programme** : Pharma Mar S.A. Avda de los Reyes, 1 Polígono Industrial "La Mina" 28770 Colmenar Viejo (Madrid), Espagne Téléphone : + 34 91 846 6000 Fax: + 34 91 846 6003 Email: be_comp_use@pharmamar.be

	Erik Luepke Estefan, docteur en médecine. Oncologie clinique. Développement clinique. Pharma Mar S.A. Téléphone : + 34 91 846 6087 Fax : + 34 91 823 4504 E-mail : xeluepke@pharmamar.com **Médecin responsable** : Dr Erik Present Ottegemsesteenweg-Zuid 880 box 381 9000 Gent Phone: +32486784756 Email: epresent@kintiga.com
Modalités d'élimination	Tous les médicaments non utilisés doivent être renvoyés à Pharma Mar S.A. ou détruits dans un établissement approprié dès que possible après l'arrêt du programme par le patient. Les médicaments fournis à un patient dans le cadre du programme doivent être utilisés uniquement pour ce patient.
Informations relatives à l'enregistrement des effets indésirables graves inattendus suspectés	**Lurbinectédine associée à l'atézolizumab :** Ces informations de sécurité doivent être utilisées en association avec les profils de sécurité connus de la lurbinectédine (en monothérapie et/ou en association) La sécurité de la lurbinectédine associée à l'atézolizumab a été évaluée par IMforte, une étude randomisée, multicentrique et ouverte dans laquelle 242 patients atteints d'un CPPC de stade avancé dont la maladie ne s'était pas améliorée après un traitement d'induction de première ligne avec l'atézolizumab, le carboplatine et l'étoposide ont reçu un traitement d'entretien avec la lurbinectédine et l'atézolizumab. D'après les données disponibles de l'étude IMForte, les effets indésirables observés lors du traitement par lurbinectédine associée à l'atézolizumab sont les suivants : **Très fréquent (fréquence observée ≥ 10 %):** ▪ Anémie : maladie dans laquelle le nombre de globules rouges est inférieur à la normale. Elle peut se traduire par des symptômes tels que la fatigue, des palpitations, des vertiges ou des malaises. Elle peut nécessiter une transfusion de globules rouges. ▪ Thrombocytopénie : maladie dans laquelle le nombre de plaquettes dans le sang est inférieur à la normale. Elle peut entraîner des ecchymoses fréquentes et des saignements excessifs au niveau des plaies ou des muqueuses et d'autres

	tissus. ▪ Leucopénie : maladie dans laquelle le nombre de globules blancs (leucocytes) dans le sang est inférieur à la normale. Elle peut augmenter le risque d'infection. ▪ Neutropénie : maladie dans laquelle le nombre de neutrophiles (type de globules blancs) est inférieur à la normale. Elle peut augmenter le risque d'infections potentiellement graves. ▪ Nausées : sensation de malaise ou d'inconfort dans l'estomac qui peut s'accompagner d'une envie de vomir. ▪ Vomissements. ▪ Fatigue : état caractérisé par une fatigue extrême et une incapacité à fonctionner en raison d'un manque d'énergie et de force, d'une faiblesse. ▪ Diminution de l'appétit, perte d'appétit. ▪ Constipation : état dans lequel les selles deviennent dures, sèches et difficiles à évacuer, et où les selles ne sont pas très fréquentes. D'autres symptômes peuvent inclure des selles douloureuses, une sensation de ballonnement, d'inconfort et de léthargie. ▪ Diarrhées : selles fréquentes et liquides. ▪ Douleur musculosquelettique ▪ Dyspnée : difficulté à respirer ou essoufflement. **Fréquent (fréquence observée ≥ 1 % et < 10 %):** ▪ Neutropénie fébrile ou infection neutropénique (infection grave alors que vos défenses sont faibles, pouvant nécessiter une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse). ▪ Douleur ou gêne abdominale. ▪ Fièvre, frissons ou sensation de hausse de la température sans fièvre. ▪ Maux de tête. ▪ Neuropathie périphérique : engourdissement ou diminution de la sensation de pression, ce qui peut entraver les activités quotidiennes normales telles que l'habillage et le déshabillage. ▪ Affections cutanées : prurit. ▪ Phlébite ou réactions locales au site de perfusion : inflammation (rougeur, gonflement, douleur et chaleur) d'une veine dans laquelle est administrée la lurbinectédine. ▪ Augmentation du risque, de la fréquence et/ou de la durée des infections courantes en raison d'une diminution transitoire de la capacité du système immunitaire à lutter contre les micro-organismes (bactéries, virus, champignons). Il peut s'agir d'infections telles que la rhinopharyngite, la rhinite, la pneumonie, la vaginite, les infections urinaires, entre autres. ▪ Des modifications des paramètres sanguins (p. ex., créatinine ou Créatine phosphokinase [CPK]) peuvent être constatées dans certains cas et nécessiter une prise en charge spécifique.

	▪ Douleurs articulaires ▪ Rétention de liquides ou de fluides (œdèmes). ▪ Étourdissements. ▪ Analyses de sang anormales liées à la fonction hépatique. Cela n'est généralement pas associé à des symptômes cliniques. ▪ Lymphopénie : maladie dans laquelle le nombre de lymphocytes (type de globules blancs, comme les leucocytes, importants pour l'immunité et la défense contre les infections) dans le sang est inférieur à la normale. ▪ Hypothyroïdie : état dans lequel la glande thyroïde n'est pas capable de produire des hormones thyroïdiennes. Il peut être nécessaire de remplacer le traitement par des comprimés oraux. ▪ Hypomagnésémie : faible taux de magnésium dans le sang. Elle peut nécessiter une prise en charge spécifique (par exemple, un supplément de magnésium). ▪ Toux ▪ Dysgueusie ▪ Stomatite ▪ Inflammation des muqueuses ▪ Extravasation, c'est-à-dire la fuite du médicament hors de la veine lors de son administration, pouvant entraîner des rougeurs et des douleurs dans les cas les moins graves. **Événements indésirables peu fréquents mais potentiellement graves (fréquence observée ~ 1 %):** ▪ Les cas graves d'extravasation peuvent provoquer des lésions tissulaires sévères et une ulcération. ▪ Rhabdomyolyse ▪ Syndrome de lyse tumorale ▪ Des effets indésirables mortels sont survenus chez 5 % des patients recevant de la lurbinectédine associée à l'atézolizumab, dans la plupart des cas en raison d'une pneumonie ou d'autres infections pulmonaires. **<u>Lurbinectédine</u>** Il s'agit du profil de sécurité de la lurbinectédine à inclure dans le formulaire de consentement éclairé qui sera remis aux patients. D'après les données disponibles, les événements indésirables observés lors du traitement par lurbinectédine sont les suivants : **Très fréquent (fréquence observée ≥ 10 %):** ▪ Anémie : maladie dans laquelle le nombre de globules rouges est inférieur à la normale. Elle peut se traduire par des symptômes tels que la fatigue, des palpitations, des vertiges ou des malaises. Elle peut nécessiter une transfusion de globules rouges.

	▪ Lymphopénie : maladie dans laquelle le nombre de lymphocytes (type de globules blancs, comme les leucocytes, importants pour l'immunité et la défense contre les infections) dans le sang est inférieur à la normale. ▪ Thrombocytopénie : maladie dans laquelle le nombre de plaquettes dans le sang est inférieur à la normale. Elle peut entraîner des ecchymoses fréquentes et des saignements excessifs au niveau des plaies ou des muqueuses et d'autres tissus. ▪ Leucopénie : maladie dans laquelle le nombre de globules blancs (leucocytes) dans le sang est inférieur à la normale. Elle peut augmenter le risque d'infection. ▪ Neutropénie : maladie dans laquelle le nombre de neutrophiles (type de globules blancs) est inférieur à la normale. Elle peut augmenter le risque d'infections potentiellement graves. ▪ Analyses de sang anormales liées à la fonction hépatique. Cela n'est généralement pas associé à des symptômes cliniques. ▪ Nausées : sensation de malaise ou d'inconfort dans l'estomac qui peut s'accompagner d'une envie de vomir. ▪ Vomissements. ▪ Fatigue : état caractérisé par une fatigue extrême et une incapacité à fonctionner en raison d'un manque d'énergie et de force, d'une faiblesse. ▪ Diminution de l'appétit, perte d'appétit. ▪ Constipation : état dans lequel les selles deviennent dures, sèches et difficiles à évacuer, et où les selles ne sont pas très fréquentes. D'autres symptômes peuvent inclure des selles douloureuses, une sensation de ballonnement, d'inconfort et de léthargie. ▪ Diarrhées : selles fréquentes et liquides. **Fréquent (fréquence observée ≥ 1 % et < 10 %) :** ▪ Neutropénie fébrile ou infection neutropénique (infection grave alors que vos défenses sont faibles, pouvant nécessiter une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse). ▪ Douleur ou gêne abdominale. ▪ Plaies (stomatite) dans la bouche ou inflammation du système digestif (mucosite) pouvant entraîner des difficultés à manger et à boire. Avec présence ou non de douleurs. ▪ Fièvre, frissons ou sensation de hausse de la température sans fièvre. ▪ Maux de tête. ▪ Dyspnée : difficulté à respirer ou essoufflement. ▪ Dysgueusie : changements du goût des aliments. ▪ Neuropathie périphérique : engourdissement ou diminution de la sensation de pression, ce qui peut entraver les activités quotidiennes normales telles que l'habillage et le déshabillage.

	▪ Insomnies. ▪ Affections cutanées : éruptions cutanées, peau sèche, rougeurs, urticaire ou démangeaisons. ▪ Phlébite ou réactions locales au site de perfusion : inflammation (rougeur, gonflement, douleur et chaleur) d'une veine dans laquelle est administrée la lurbinectédine. ▪ Alopécie : une perte de cheveux peut survenir, mais elle est rarement importante lors d'un traitement par lurbinectédine en monothérapie ; les cheveux repoussent généralement après l'arrêt du traitement. ▪ Augmentation du risque, de la fréquence et/ou de la durée des infections courantes en raison d'une diminution transitoire de la capacité du système immunitaire à lutter contre les micro-organismes (bactéries, virus, champignons). Il peut s'agir d'infections telles que la rhinopharyngite, la rhinite, la pneumonie, la vaginite, les infections urinaires, entre autres. ▪ Modifications du poids (prise ou perte de poids). ▪ Des modifications des paramètres sanguins (par exemple, albumine, sodium, potassium, calcium, créatinine ou acide urique) peuvent être constatées dans certains cas et nécessiter une prise en charge spécifique. ▪ Déshydratation. ▪ Douleur et/ou faiblesse musculosquelettique et/ou articulaire avec ou sans anomalie de la fonction musculaire par analyses sanguines. ▪ Rétention de liquides ou de fluides (œdèmes). ▪ Étourdissements. **Événements indésirables peu fréquents mais potentiellement graves (fréquence observée ~ 1 %):** ▪ Pneumonie (inflammation pulmonaire). ▪ Hypotension (baisse de la tension artérielle) : avec ou sans vertiges ou malaises après un changement rapide de position. ▪ Hypertension (pression artérielle élevée). ▪ Infections graves et/ou septicémie (infection grave causée par des micro-organismes, en particulier des bactéries, dans le sang ou les tissus), qui nécessitent un traitement antibiotique par voie intraveineuse et une admission à l'hôpital pour une prise en charge adéquate. Cette situation peut être associée à une insuffisance hépatique, rénale, respiratoire ou multiorganique, qui peut nécessiter l'admission dans une unité de soins intensifs (USI) pour une prise en charge adéquate. ▪ Événements thrombotiques (caillots dans les vaisseaux). ▪ Extravasation, c'est-à-dire propagation du médicament hors de la veine pendant son administration, pouvant entraîner une rougeur et une douleur dans les cas les moins graves ou une lésion tissulaire grave et une ulcération. Certains événements indésirables du traitement par lurbinectédine ont été rarement observés (par exemple, des problèmes musculaires

graves tels que la rhabdomyolyse) ; cependant, ils peuvent être graves voire mettre en jeu le pronostic vital et nécessitent donc une hospitalisation rapide pour une prise en charge adéquate. La plupart des patients souffrant de ces événements indésirables se sont complètement rétablis avec un traitement adéquat ; cependant, il existe un risque que certains patients ne se rétablissent pas complètement ou que le rétablissement prenne plusieurs semaines.

Avertissement (uniquement pour les participants fertiles) :

Grossesse - Risques liés à l'allaitement :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la lurbinectédine chez les femmes enceintes.

Des études sur les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction.

La lurbinectédine est déconseillée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception hautement efficace.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un enfant, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
Vous devez arrêter l'allaitement avant de commencer votre traitement par lurbinéctedine et vous ne devez pas reprendre l'allaitement avant que votre médecin n'ait confirmé que vous pouvez le faire en toute sécurité.
Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser un moyen de contraception adéquat pendant le traitement et les **7 mois** qui suivent la fin du traitement par lurbinectédine.
Si vous êtes un patient de sexe masculin et que votre compagne est susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par lurbinectédine et les **4 mois** qui suivent la dernière dose de lurbinectédine.

En cas de grossesse, vous (ou votre partenaire) serez invité(e) à signer un formulaire d'autorisation de divulgation d'informations permettant la collecte de données relatives à l'évolution de la grossesse et à son issue. Le médecin traitant transmettra ces informations au promoteur de l'étude pour le suivi de la surveillance de la sécurité.

Productnaam	4 mg Zepzelca®-poeder voor concentraat infusieoplossing
Werkzame stof	Lurbinectedine
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	**<u>Indicatie</u>:** De indicatie voor deze CUP (Compassionate Use Programma) is: "*Zepzelca (lurbinectedine) in combinatie met atezolizumab is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met kleincellige longkanker in een uitgebreid stadium (ES-SCLC) bij wie de ziekte niet erger is geworden na eerstelijns inductietherapie met atezolizumab, carboplatine en etoposide.*" **<u>Gebruiksvoorwaarden</u>**: De patiënt krijgt: • Atezolizumab toegediend als intraveneuze infusie met een vaste dosis van 1200 mg gedurende 60 minuten (eerste infusie) of 30 minuten (volgende infusies alleen als de eerste infusie wordt verdragen) Gevolgd door • Lurbinectedine 3,2 mg/m^2 lichaamsoppervlak, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 1 uur. Deze behandeling wordt elke 21 dagen herhaald tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. <u>Medicatie vóór de infusie</u>: 5) Vóór **atezolizumab**: • Er wordt geen premedicatie gebruikt tenzij bij eerdere toediening van atezolizumab een infusiegerelateerde reactie is opgetreden. • Als er eerder een infusiegerelateerde reactie is opgetreden, kan premedicatie met een antihistaminicum en/of antipyreticum worden toegediend voor volgende infusies, naar goeddunken van de behandelend arts. • Als er eerder een infusiegerelateerde reactie is opgetreden, moeten de volgende infusies met atezolizumab worden toegediend gedurende 60 minuten 6) Vóór **lurbinectedin**: Alle patiënten moeten 30 minuten voor de infusie van lurbinectedine de volgende profylactische medicatie krijgen. • Corticosteroïden (intraveneus dexamethason 8 mg of gelijkwaardig). • Serotonine (5-HT3)-antagonisten (intraveneus ondansetron 8 mg of gelijkwaardig). Deze premedicatie kan worden gegeven vóór atezolizumab of na atezolizumab en vóór lurbinectedine.

<table>
<tr><td></td><td>Medicatie na de infusie:

- Primaire profylaxe met granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) wordt aanbevolen om het risico op ernstige neutropenie/febriele neutropenie te verminderen.
- Indien nodig kan postmedicatie bestaan uit:

Toediening van verlengde anti-emetische behandeling gedurende 2 dagen na de infusie van een van de volgende stoffen:
• Corticosteroïden (oraal dexamethason 4 mg of gelijkwaardig)
• Serotonine-antagonisten (oraal ondansetron 8 mg of gelijkwaardig)
• Metoclopramide (intraveneus of oraal 10 mg of gelijkwaardig elke 8 uur)</td></tr>
<tr><td>Voorwaarden, vertragingen en verdere regels voor deelname van patiënten</td><td>Om in aanmerking te komen voor deelname aan deze CUP, moet de patiënt voldoen aan alle inclusiecriteria en aan geen van de exclusiecriteria.

<u>Inclusiecriteria</u>:

1. Leeftijd ≥ 18 jaar
2. Vrijwillige toestemming van de patiënt vóór toediening van de behandeling
3. Patiënten met ES-SCLC bij wie de ziekte niet is gevorderd na eerstelijns inductietherapie met atezolizumab, carboplatine en etoposide.
4. De patiënt komt niet in aanmerking om deel te nemen aan een klinische studie met Zepzelca® (Lurbinectedine) in combinatie met Tecentriq® (atezolizumab) of een ander onderzoeksgeneesmiddel (IMP) voor de CUP-indicatie.
5. De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet adequaat worden behandeld met goedgekeurde en commercieel beschikbare alternatieve behandelopties die vergoed zijn voor de betreffende indicatie, in lijn met de klinsiche richtlijnen, op basis van efficaciteit en/of veiligheid.
6. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-prestatiestatus (PS) ≤ 1
7. Adequate hematologische, metabole, nier- en leverfunctie:
<table><tr><td>Absoluut aantal neutrofielen (ANC)</td><td>³ 1,5 x 10^9/l</td></tr><tr><td>Aantal bloedplaatjes</td><td>³ 100 x 10^9/l</td></tr><tr><td>Hemoglobine</td><td>³ 9,0 g/dl</td></tr><tr><td>Totaal bilirubine</td><td>≤ 1,5 x ULN</td></tr><tr><td>Directe bilirubine (als de totale bilirubine > 1,5 x ULN is)</td><td>≤ 1,0 x ULN</td></tr><tr><td>Albumine</td><td>³ 3,0 g/dl</td></tr><tr><td>AST/ALT</td><td>£ 3,0 x ULN</td></tr></table></td></tr>
</table>

CPK	£ 2,5 x ULN
Berekend CrCl (formule van Cockcroft en Gault)	≥ 30 ml/min
Andere niet-hematologische geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen (behalve klinisch niet-relevante, geïsoleerde verhoogde GGT en/of AP, alopecie, en/of misselijkheid/braken/diarree die niet optimaal behandeld worden)*	Graad ≤ 1
Immuungerelateerde toxiciteiten (colitis, pneumonitis, endocrinopathieën en andere)	Graad ≤ 1
Actieve infectie (inclusief sepsis) en/of bloeding (elke graad)	Afwezigheid

*Elk cijfer wordt geaccepteerd voor verhoogde GGT en/of AP. Tot graad 2 misselijkheid, neuropathie en asthenie.

10. Patiënten met toxiciteiten toegeschreven aan eerdere inductietherapie tegen kanker moeten zijn opgelost tot graad 1 (volgens de geldende Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE] van het National Cancer Institute) of baseline, behalve bijwerkingen die klinisch niet-significant en/of stabiel zijn op ondersteunende therapie en waarvan niet wordt verwacht dat ze de behandeling zullen verstoren.
11. Patiënten met uitzaaiingen in het centrale zenuwstelsel zijn aanvaardbaar, op voorwaarde dat deze stabiel zijn en/of onder controle met een geschikte behandeling (bijv. voorafgaande radiotherapie)
12. Niet meer dan 9 weken (63 dagen) vanaf de laatste dosis inductiebehandeling.
13. Patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis B, hepatitis C en/of HIV kunnen worden opgenomen, mits:
    a. Personen met een positieve HBV-polymerasekettingreactie (PCR) of HBV-oppervlakteantigeen (HBsAg)-positiviteit kunnen deelnemen als zij profylactische anti-HBV-therapie krijgen.
    b. Stabiele transaminasespiegels en binnen de toegestane grenzen (voor hepatitis B of C)
    c. Stabiele CD4-tellingen in geval van positieve HIV; als er een indicatie voor antiretrovirale behandeling is, moet de virale lading van de patiënt niet-detecteerbaar zijn en zullen mogelijke interacties tussen antiretrovirale en antineoplastische behandeling naar verwachting geen grote zorg zijn voor de patiënt.

	14. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en vrouwelijke partners van mannelijke patiënten die akkoord gaan met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode om zwangerschap te voorkomen tijdens de duur van het programma en gedurende ten minste zeven maanden na de laatste toediening van de behandeling voor compassionate use. **<u>Exclusiecriteria</u>**: 1. Zwangere vrouwen en/of een positieve zwangerschapstest en/of vrouwen die borstvoeding geven. 2. Minimaal 2 weken (14 dagen) sinds de laatste dag van radiotherapie (bijv. na voltooiing van PCI of na voltooiing van palliatieve radiotherapie op een andere locatie van ≤ 30Gy) 3. Patiënten waarvoor consolidatieve borststraling wordt gegeven of gepland is 4. Onderwerpen met een actieve of een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten of immuundeficiëntie (voor een volledige lijst van uitgesloten aandoeningen raadpleeg de productinformatie (SmPC) van atezolizumab). Uitzonderingen: hypothyreoïdie die behandeld wordt met vervangingsbehandeling, type 1 diabetes op insuline en sommige dermatologische aandoeningen met minder dan 10% van het lichaamsoppervlak die geen systemische behandeling vereisen of psoraleen plus ultraviolet A-straling. 5. Patiënten met een geschiedenis van idiopathische longfibrose, organiserende pneumonie (bijv. bronchiolitis obliterans), medicijn-geïnduceerde pneumonitis of idiopathische pneumonitis, of aanwijzingen voor actieve pneumonitis op een screenings-CT-scan van de borst. Geschiedenis van bestralingpneumonitis in het bestralen gebied (fibrose) is toegestaan. 6. Patiënten met een geschiedenis van ernstige allergische anafylactische reacties op chimeer of gehumaniseerde antilichamen of fusieproteïnen. 7. Patiënten met bekende overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de excipienten zoals sucrose, melkzuur en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (hulpmiddelen van lurbinectedine). 8. Elke andere aandoening, inclusief gelijktijdige ziekten die de veilige toepassing van lurbinectedine in combinatie met atezolizumab kunnen beïnvloeden. 9. Verboden gelijktijdige behandeling: • Gelijktijdige toediening van enige andere antineoplastische therapie, andere experimentele middelen, immunosuppressieve therapieën (behalve corticosteroïden naar goeddunken van de behandelend arts als geen alternatief niet-steroïde medicijn mogelijk is), Aprepitant of enige andere NK-1 antagonist (behalve Rolapitant).

Criteria voor voortzetting van de behandeling:

Variabele	***Lurbinectedine***	***Atezolizumab***
ECOG PS	*≤ 1*	
Absoluut aantal neutrofielen (ANC)	*³ 1,5 x 10^9/l*	*Geen gedefinieerde vereisten*
Aantal bloedplaatjes	*³ 100 x 10^9/l*	*Geen gedefinieerde vereisten*
Totaal bilirubine	*≤ 1,0 x ULN*	
Directe bilirubine (als de totale bilirubine > 1,0 x ULN maar ≤ 1,5 x ULN is)	*≤ 1,5 x ULN*	
Albumine	*³ 3,0 g/dl*	*Geen gedefinieerde vereisten*
AST/ALT	*£ 3,0 x ULN*	
*Spiertoxiciteit (myalgie, spierzwakte en/of CPK-toename)***	*Graad £ 1*	
Berekend CrCl (formule van Cockcroft en Gault)	*≥ 30 ml/min*	
Negatieve zwangerschapstest (als de vrouw mogelijk zwanger is)	*Negatief*	
*Andere niet-hematologische geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen (behalve klinisch niet-relevante, geïsoleerde verhoogde GGT en/of AP, alopecie, en/of misselijkheid/braken/diarree die niet optimaal behandeld worden)**	*Graad ≤ 1*	
Immuungerelateerde toxiciteiten (colitis, pneumonitis, endocrinopathieën en andere)	*Geen gedefinieerde vereisten*	*Graad ≤ 1****

	<table><tr><td>*Actieve infectie (inclusief sepsis) en/of bloeding (elke graad)*</td><td>*Afwezigheid*</td></tr></table> ***Elk cijfer wordt geaccepteerd voor verhoogde GGT en/of AP. Tot graad 2 misselijkheid, neuropathie en asthenie.* ***Daarom is controle van creatinefosfokinase (CPK) en/of spiertoxiciteit voorafgaand aan toediening van lurbinectedine gerechtvaardigd.* *ANC, absoluut aantal neutrofielen; AP, alkalische fosfatase; AST/ALT, aspartaat-aminotransferase/alanine-aminotransferase; CrCl, creatinineklaring; CPK, creatinefosfokinase; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GGT, gamma-glutamyltransferase; ULN, bovengrens van normaal.* ****Raadpleeg de SmPC van atezolizumab*
Duur van het programma	Het programma voor schrijnende gevallen (Compassionate Use Programs (CUP)) zal lopen vanaf de oprichting van het programma tot het einde van de klinische redenen (SCLC) of tot er een vergoeding voor de aandoening is in België. Op het moment dat het programma afloopt, moeten patiënten die deelnemen aan het programma overstappen op het in de handel verkrijgbare geneesmiddel, indien van toepassing. Zolang het geneesmiddel echter niet commercieel beschikbaar is en in België wordt terugbetaald voor SCLC, blijft de aanvrager het geneesmiddel verstrekken aan deze patiënten die al in het programma waren opgenomen, volgens de modaliteiten van het afgesloten programma, tenzij de bevoegde autoriteit om wetenschappelijke redenen anders beslist.
Voorwaarden voor distributie	• De behandelend arts controleert lopende klinische onderzoeken die geschikt zouden kunnen zijn voor de patiënten en controleert de in- en exclusiecriteria van het programma. • De behandelend arts dient een gemotiveerd verzoek in bij de verantwoordelijke arts, schriftelijk of elektronisch, om lurbinectedine te leveren voor een individuele patiënt. • De verantwoordelijke arts controleert de inclusie-/exclusiecriteria en de motivatie van de behandelend arts om deze patiënt in te schrijven. In geval van een positief advies stuurt de verantwoordelijke arts zijn/haar akkoord naar de verantwoordelijke van het programma, die lurbinectedine via de apotheker aan de patiënt ter beschikking stelt <u>Productdistributie</u>: Bij een positief advies van de verantwoordelijke arts zal Pharma Mar lurbinectedine via de apotheker beschikbaar stellen aan de patiënt. Pharma Mar coördineert de levering van het product. Die levering vindt doorgaans plaats binnen 7-10 werkdagen na het gemotiveerde verzoek van de behandelend arts.

Verantwoordelijk voor het programma	**Verantwoordelijk voor het programma**: Pharma Mar S.A. Avda de los Reyes, 1 Polígono Industrial "La Mina" 28770 Colmenar Viejo (Madrid) Spanje Telefoon: + 34 91 846 6000 Fax: + 34 91 846 6003 Email: be_comp_use@pharmamar.be Erik Luepke Estefan, MD. Klinische oncologie. Klinische ontwikkeling. Pharma Mar S.A. Telefoon: + 34 91 846 6087 Fax: + 34 91 823 4504 E-mail: xeluepke@pharmamar.com **Verantwoordelijke arts**: Dr Erik Present Ottegemsesteenweg-Zuid 880 box 381 9000 Gent Phone: +32486784756 Email: epresent@kintiga.com
Modaliteiten voor de verwijdering	Alle ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk nadat de patiënt stopt met het programma worden geretourneerd aan Pharma Mar S.A. of worden vernietigd in een geschikte faciliteit. Medicijnen die in het kader van het programma aan een individuele patiënt worden verstrekt, mogen alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.
De informatie voor registratie van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen	**Lurbinectedine in combinatie met Atezolizumab:** Deze veiligheidsinformatie moet worden gebruikt in combinatie met de bekende veiligheidsprofielen van lurbinectedine (monotherapie en/of in combinatie) De veiligheid van lurbinectedine met atezolizumab werd geëvalueerd in IMforte, een gerandomiseerde, multicenter, open-labelstudie waarin 242 patiënten met ES-SCLC bij wie de ziekte niet was verergerd na eerstelijns inductietherapie met atezolizumab, carboplatine en etoposide, een onderhoudsbehandeling kregen met lurbinectedine en atezolizumab. Op basis van de beschikbare gegevens van de IMForte-studie werden de volgende bijwerkingen waargenomen bij de behandeling met lurbinectedine in combinatie met atezolizumab, met de aangegeven frequentie: **Zeer vaak (waargenomen frequentie ≥ 10%):** ▪ Bloedarmoede: Een aandoening waarbij het aantal rode bloedcellen lager is dan normaal. Dit kan leiden tot symptomen

	zoals vermoeidheid, hartkloppingen, duizeligheid of malaise. Er kunnen transfusies met rode bloedcellen nodig zijn. ▪ Trombocytopenie: Een aandoening waarbij het aantal bloedplaatjes in het bloed lager is dan normaal. Het kan leiden tot gemakkelijke blauwe plekken en overmatig bloeden uit wonden, of bloeden in slijmvliezen en andere weefsels. ▪ Leukopenie: Een aandoening waarbij het aantal witte bloedcellen (leukocyten) in het bloed lager is dan normaal. Dit kan het risico op infectie verhogen. ▪ Neutropenie: Een aandoening waarbij het aantal neutrofielen (een type witte bloedcel) lager is dan normaal. Dit kan het risico op mogelijk ernstige infecties verhogen. ▪ Misselijkheid: Een gevoel van misselijkheid of ongemak in de maag dat gepaard kan gaan met braakneigingen. ▪ Braken. ▪ Vermoeidheid: Een aandoening die gekenmerkt wordt door extreme vermoeidheid en onvermogen om te functioneren door een gebrek aan energie en kracht, zwakte. ▪ Verminderde eetlust, verlies van eetlust. ▪ Constipatie: Een aandoening waarbij de ontlasting hard, droog en moeilijk kan worden uitgescheiden, en waarbij de stoelgang niet vaak plaatsvindt. Andere symptomen zijn een pijnlijke stoelgang en een opgeblazen, ongemakkelijk en traag gevoel. ▪ Diarree: Frequente en waterige stoelgang. ▪ Pijn aan het bewegingsapparaat ▪ Dyspneu: Moeite met ademhalen of kortademigheid. **Vaak (waargenomen frequentie ≥ 1% en < 10%):** ▪ Febriele neutropenie of neutropene infectie (ernstige infectie terwijl uw afweer laag is, waarvoor opname in het ziekenhuis en intraveneuze antibioticatherapie nodig kunnen zijn). ▪ Buikpijn of ongemak. ▪ Koorts, rillingen of het gevoel van temperatuurstijging zonder koorts. ▪ Hoofdpijn. ▪ Perifere neuropathie: Gevoelloosheid of verminderd gevoel bij druk, wat normale dagelijkse activiteiten zoals aan- en uitkleden kan belemmeren. ▪ Huidveranderingen: zoals pruritus. ▪ Flebitis of lokale reacties op de infusieplaats: ontsteking (roodheid, zwelling, pijn en warmte) van een ader waardoor lurbinectedine is toegediend. ▪ Verhoogd risico op/frequentie en/of duur van gewone infecties door een tijdelijke afname van het vermogen van uw immuunsysteem om micro-organismen (bacteriën, virussen, schimmels) te bestrijden. Het kan gaan om infecties zoals neus-keelholteontsteking, neusverkoudheid, longontsteking, vaginitis, urine-infecties enzovoort.

	▪ Veranderingen in laboratoriumwaarden van het bloed (bijv. creatinine of creatinefosfokinase [CPK]) kunnen in sommige gevallen worden gevonden en vereisen mogelijk specifieke behandeling. ▪ Gewrichtspijn ▪ Vasthouden van vloeistof/vocht (oedemen). ▪ Duizeligheid. ▪ Abnormale bloedtesten met betrekking tot de leverfunctie. Meestal niet geassocieerd met klinische symptomen. ▪ Lymfopenie: Een aandoening waarbij er een lager dan normaal aantal lymfocyten (een type witte bloedcel, zoals leukocyten, die belangrijk zijn voor immuniteit en verdediging tegen infecties) in het bloed aanwezig is. ▪ Hypothyreoïdie: een aandoening waarbij de schildklier niet in staat is om schildklierhormonen te produceren. Het kan nodig zijn om de behandeling te vervangen door orale pillen. ▪ Hypomagnesemie: laag magnesiumgehalte in het bloed. Het kan een specifieke behandeling vereisen (bijv. magnesiumsupplement). ▪ Hoest ▪ Dysgeusie ▪ Stomatitis ▪ Mucositis ▪ Extravasatie, dat wil zeggen het lekken van het geneesmiddel buiten de ader tijdens de toediening, wat in minder ernstige gevallen kan leiden tot roodheid en pijn **Soms, maar potentieel ernstige bijwerkingen (waargenomen frequentie ~ 1%):** ▪ Ernstige gevallen van extravasatie kunnen ernstige weefselschade en ulceratie veroorzaken. ▪ Rhabdomyolyse ▪ Tumorlysesyndroom ▪ Fatale bijwerkingen traden op bij 5% van de patiënten die lurbinectedine met atezolizumab kregen, in de meeste gevallen als gevolg van pneumonie en andere longinfecties. **<u>Lurbinectedine</u>** Dit is het veiligheidsprofiel van lurbinectedine dat moet worden opgenomen in het toestemmingsformulier dat aan de patiënten wordt verstrekt. Op basis van de beschikbare gegevens omvatten de bijwerkingen die zijn waargenomen bij de behandeling met lurbinectedine: **Zeer vaak (waargenomen frequentie ≥ 10%):** ▪ Bloedarmoede: Een aandoening waarbij het aantal rode

	bloedcellen lager is dan normaal. Dit kan leiden tot symptomen zoals vermoeidheid, hartkloppingen, duizeligheid of malaise. Er kunnen transfusies met rode bloedcellen nodig zijn. ▪ Lymfopenie: Een aandoening waarbij er een lager dan normaal aantal lymfocyten (een type witte bloedcel, zoals leukocyten, die belangrijk zijn voor immuniteit en verdediging tegen infecties) in het bloed aanwezig is. ▪ Trombocytopenie: Een aandoening waarbij het aantal bloedplaatjes in het bloed lager is dan normaal. Het kan leiden tot gemakkelijke blauwe plekken en overmatig bloeden uit wonden, of bloeden in slijmvliezen en andere weefsels. ▪ Leukopenie: Een aandoening waarbij het aantal witte bloedcellen (leukocyten) in het bloed lager is dan normaal. Dit kan het risico op infectie verhogen. ▪ Neutropenie: Een aandoening waarbij het aantal neutrofielen (een type witte bloedcel) lager is dan normaal. Dit kan het risico op mogelijk ernstige infecties verhogen. ▪ Abnormale bloedtesten met betrekking tot de leverfunctie. Meestal niet geassocieerd met klinische symptomen. ▪ Misselijkheid: Een gevoel van misselijkheid of ongemak in de maag dat gepaard kan gaan met braakneigingen. ▪ Braken. ▪ Vermoeidheid: Een aandoening die gekenmerkt wordt door extreme vermoeidheid en onvermogen om te functioneren door een gebrek aan energie en kracht, zwakte. ▪ Verminderde eetlust, verlies van eetlust. ▪ Constipatie: Een aandoening waarbij de ontlasting hard, droog en moeilijk kan worden uitgescheiden, en waarbij de stoelgang niet vaak plaatsvindt. Andere symptomen zijn een pijnlijke stoelgang en een opgeblazen, ongemakkelijk en traag gevoel. ▪ Diarree: Frequente en waterige stoelgang. **Vaak (waargenomen frequentie ≥ 1% en < 10%):** ▪ Febriele neutropenie of neutropene infectie (ernstige infectie terwijl uw afweer laag is, waarvoor opname in het ziekenhuis en intraveneuze antibioticatherapie nodig kunnen zijn). ▪ Buikpijn of ongemak. ▪ Zweertjes (stomatitis) in de mond of ontsteking in uw spijsverteringsstelsel (mucositis) die kunnen resulteren in moeite met eten en drinken. Kan pijnlijk zijn of niet. ▪ Koorts, rillingen of het gevoel van temperatuurstijging zonder koorts. ▪ Hoofdpijn. ▪ Dyspneu: Moeite met ademhalen of kortademigheid. ▪ Dysgeusie: Veranderingen in de smaak van voedsel. ▪ Perifere neuropathie: Gevoelloosheid of verminderd gevoel bij druk, wat normale dagelijkse activiteiten zoals aan- en

	uitkleden kan belemmeren. ▪ Slapeloosheid. ▪ Huidveranderingen: zoals huiduitslag, droge huid, roodheid, netelroos of jeuk. ▪ Flebitis of lokale reacties op de infusieplaats: ontsteking (roodheid, zwelling, pijn en warmte) van een ader waardoor lurbinectedine is toegediend. ▪ Alopecie: Haaruitval kan optreden; dit is echter zelden uitgebreid bij behandeling met lurbinectedine alleen; het haar groeit meestal weer aan na stopzetting van de behandeling. ▪ Verhoogd risico op/frequentie en/of duur van gewone infecties door een tijdelijke afname van het vermogen van uw immuunsysteem om micro-organismen (bacteriën, virussen, schimmels) te bestrijden. Het kan gaan om infecties zoals neus-keelholteontsteking, neusverkoudheid, longontsteking, vaginitis, urine-infecties enzovoort. ▪ Gewichtsveranderingen (toename of afname). ▪ Veranderingen in laboratoriumwaarden van het bloed (bijv. albumine, natrium, kalium, calcium, creatinine of urinezuur) kunnen in sommige gevallen worden gevonden en vereisen mogelijk specifieke behandeling. ▪ Uitdroging. ▪ Pijn aan het bewegingsapparaat en/of gewrichtspijn en/of zwakte met of zonder abnormaal bloedonderzoek van de spierfunctie. ▪ Vasthouden van vloeistof/vocht (oedemen). ▪ Duizeligheid. **Soms, maar potentieel ernstige bijwerkingen (waargenomen frequentie ~ 1%):** ▪ Pneumonitis (longontsteking). ▪ Hypotensie (lage bloeddruk): met of zonder duizeligheid of malaise wanneer u snel van houding verandert. ▪ Hypertensie (hoge bloeddruk). ▪ Ernstige infecties en/of sepsis (ernstige infectie veroorzaakt door micro-organismen, vooral bacteriën, in het bloed of weefsel), waarvoor intraveneuze antibioticabehandeling en ziekenhuisopname nodig zijn voor adequate behandeling. Dit kan gepaard gaan met lever-, nier-, ademhalings- of multiorganische stoornissen, waarvoor opname op de afdeling intensieve zorg (Intensive Care Unit (ICU)) nodig kan zijn om deze adequaat te behandelen. ▪ Trombotische voorvallen (stolsels in vaten). ▪ Extravasatie, de verspreiding van het geneesmiddel uit de ader tijdens de toediening, kan in minder ernstige gevallen leiden tot roodheid en pijn of tot ernstig weefselletsel en ulceratie. Sommige van de bijwerkingen die zijn gevonden bij de behandeling met lurbinectedine worden zelden waargenomen (bijv. ernstige

	spierproblemen zoals rhabdomyolyse); ze kunnen echter ernstig en soms zelfs levensbedreigend zijn, en vereisen daarom onmiddellijke opname in het ziekenhuis voor adequate behandeling. De meeste patiënten met deze bijwerkingen herstellen volledig na een adequate behandeling; er bestaat echter een risico dat sommige patiënten niet volledig herstellen of dat het herstel enkele weken kan duren. **<u>Waarschuwing (alleen voor vruchtbare deelnemers):</u>** **Zwangerschap - Risico's van borstvoeding:** Er zijn geen gegevens over het gebruik van lurbinectedine bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond. Lurbinectedine wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken. Als u zwanger bent, borstvoeding geeft, denkt zwanger te zijn of van plan bent een kind te krijgen, vraag dan uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U moet stoppen met het geven van borstvoeding voordat u begint met de behandeling met lurbinectedine en u mag pas weer beginnen met het geven van borstvoeding als uw arts heeft bevestigd dat dit veilig is. Als u een vrouwelijke patiënt bent die zwanger kan worden, moet u adequate voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens de behandeling en gedurende **7 maanden** na het einde van de behandeling met lurbinectedine. Als u een mannelijke patiënt bent met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moet u effectieve geboortebeperking gebruiken tijdens de behandeling met en gedurende **4 maanden** na uw laatste dosis lurbinectedine. In het geval van een zwangerschap wordt u (of uw partner) gevraagd een informatieformulier te ondertekenen om informatie te kunnen verzamelen over de voortgang van de zwangerschap en de uitkomst. De behandelend arts neemt deze informatie mee naar de onderzoekssponsor voor opvolging van de veiligheidsmonitoring.