

# ATU DE COHORTE

## PROCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés

VERSION 3 Novembre 2011

<p><b>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) Demeb/Espec</b></p> <p><b>Unité ATU</b></p> <p><b>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</b></p> <p><b>Tél : 33 (0)1 55 87 36 11 Fax: 33 (0)1 55 87 36 12 mail : <a href="mailto:atu@afssaps.sante.fr">atu@afssaps.sante.fr</a></b></p>	<p><b>Roche Cellule ATU Opérations cliniques</b></p> <p><b>tel : 0800 006 904/ 01.47.61.46.46 fax : 0800 008 908/ 01.47.61.77.46 mail : <a href="mailto:neuilly.atu@roche.com">neuilly.atu@roche.com</a></b></p>
---	--

## Table des matières

1	INTRODUCTION.....	3
1.1	Le médicament.....	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation .....	3
1.2.1	Généralités .....	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) .....	3
2	ASPECTS REGLEMENTAIRES .....	4
2.1	Information des patients.....	4
2.2	Information des médecins prescripteurs et des pharmaciens d'établissement de santé ...	4
2.3	Information des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et des Centres Anti-Poison...	4
3	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT .....	4
4	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS.....	4
4.1	Indication / Contre-indications / conditions de prescription et de délivrance .....	4
4.2	Rôle du médecin prescripteur .....	5
4.2.1	Formalités avant tout traitement.....	5
4.2.2	Demande d'accès au traitement par médicament .....	5
4.2.3	Suivi médical des patients.....	5
4.2.4	Arrêt de traitement .....	5
4.3	Rôle du pharmacien d'établissement de santé .....	6
4.4	Rôle de Roche.....	6
5	PHARMACOVIGILANCE .....	7
5.1	Rôle des professionnels de santé.....	7
5.1.1	Qui déclare?.....	7
5.1.2	Que déclarer?.....	7
5.1.3	Comment déclarer ?.....	7
5.1.4	A qui déclarer ? .....	8
5.1.5	Quand déclarer ? .....	8
5.2	Rôle du laboratoire ROCHE.....	8
5.2.1	Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont Roche a connaissance.....	8
5.2.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse.....	8
5.3	Rôle de l'Afssaps .....	8
5.4	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national .....	8
6	ATU NOMINATIVES .....	9
	ANNEXES.....	10
	ANNEXE A : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT .....	11
	ANNEXE B : NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT .....	12
	ANNEXES D .....	15
	D1- FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT .....	16
	D2- FICHES DE SUIVI MEDICAL .....	20
	D3- FICHES DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE .....	36
	D4- FICHES DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE GRAVE .....	38
	D5- FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE .....	41
	D6- FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT .....	45
	D7- FICHE 4 SEMAINES APRES L'ARRET DE TRAITEMENT .....	48
	D8 – CRITERES RECIST VERSION 1.1 .....	51

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Le médicament

RO5185426 (vemurafenib) 240 mg comprimés pelliculés est un médicament développé dans le traitement du mélanome non résecable et métastatique. Il s'agit d'une molécule de bas poids moléculaire administrée par voie orale qui inhibe la forme activée de l'enzyme sérine-thréonine kinase BRAF. Le vemurafenib est un inhibiteur sélectif de la forme mutée BRAF V600E qui agit en supprimant la signalisation de la voie RAS-RAF par l'intermédiaire d'une inhibition de l'activité de la protéine BRAF mutée.

RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés ne dispose pas à ce jour d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ni en France, ni à l'étranger.

## 1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

### 1.2.1 Généralités

Il s'agit d'une procédure d'autorisation exceptionnelle.

L'ATU dite "de cohorte" a pour objectif de mettre à disposition des patients un médicament avant l'obtention d'une AMM, lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- il est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM. Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament.

L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

### 1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'Afssaps, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'Afssaps en concertation avec le laboratoire Roche.

Il permet, en outre, le recueil par Roche des informations fournies par les médecins et pharmaciens concernés sur les modalités réelles d'utilisation, ces informations étant régulièrement rapportées à l'Afssaps.

En effet, Roche a l'obligation de remettre à l'Afssaps, tous les 3 mois, un rapport périodique de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies, notamment :

- la description des modalités réelles d'utilisation du médicament dans le cadre de l'ATU (répartition géographique des demandes, caractéristiques des patients traités, posologies, associations médicamenteuses...),
- une partie relative à la pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile à l'évaluation des données de sécurité du médicament recueillies pendant cette période et cumulées.

Un résumé de ce rapport, une fois validé par l'Afssaps, est transmis par Roche aux prescripteurs et aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et des centres anti-poison (CAP).

Ainsi, le présent protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations comprend :

- les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU (cf. chapitre 2) ;
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament (cf. chapitre 3) ;
- les modalités pratiques d'utilisation, de prescription et de délivrance du médicament et de suivi des patients (cf. chapitre 4) ;
- les modalités de recueil d'informations (cf. chapitres 4 et 5) ;
- les obligations/dispositions en matière de pharmacovigilance (cf. chapitre 5) ;
- les modalités d'établissement et de diffusion des rapports périodiques de synthèse,
- les modalités de diffusion du résumé de ces rapports.

Un exemplaire de ce protocole est remis à chacun des médecins prescripteurs du médicament qui en fait la demande, aux pharmaciens d'établissement de santé dispensateurs du produit, ainsi qu'aux CRPV et aux CAP.

## **2 ASPECTS REGLEMENTAIRES**

### **2.1 Information des patients**

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition. Une note d'information destinée au patient comprenant la notice et un calendrier des visites de suivi et des examens à réaliser destinés au patient (Annexe B) lui sera remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et devra la montrer à tout médecin consulté.

### **2.2 Information des médecins prescripteurs et des pharmaciens d'établissement de santé**

Un exemplaire du PUT est remis par Roche aux médecins prescripteurs qui en font la demande et aux pharmaciens concernés avant toute initiation de traitement.

### **2.3 Information des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et des Centres Anti-Poison**

Un exemplaire de ce PUT est remis par Roche à l'ensemble des CRPV et des CAP avant toute initiation de traitement.

## **3 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans le cadre de l'ATU de cohorte est joint en Appendice A. Il fixe les règles d'utilisation du médicament.

## **4 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS**

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit notamment indications et contre-indications, ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Dans le cadre de l'ATU, RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés est soumis à prescription hospitalière, sa prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

### **4.1 Indication / Contre-indications / conditions de prescription et de délivrance**

*Indication :*

RO5185426 est indiqué dans le traitement des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique, porteurs d'une mutation BRAF V600E et ne pouvant être inclus dans un essai clinique de thérapie ciblée.

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP (Appendice A).

Le RO5185426 (vemurafenib) est classé dans la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière et sa prescription est réservée aux spécialistes en cancérologie, hématologie et aux médecins compétents en cancérologie. Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

## 4.2 Rôle du médecin prescripteur

### 4.2.1 Formalités avant tout traitement

Tout prescripteur souhaitant prescrire RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable de ce PUT auprès du laboratoire Roche.

La demande de PUT doit être adressée à :

<p>Roche Cellule ATU Opérations cliniques tel : 0800 006 904 / 01.47.61.46.46 fax : 0800 008 908/ 01.47.61.77.46 mail : neuilly.atu@roche.com</p>
---

Roche adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement le PUT.

### 4.2.2 Demande d'accès au traitement par médicament

Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement pour un patient donné, il doit:

- prendre connaissance du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations,
- vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
- vérifier l'absence de contre-indication,
- compléter la fiche de demande d'accès au traitement) comportant notamment le résultat de la recherche de la mutation BRAF V600E réalisée par une plateforme validée par l'INCA.
- transmettre la fiche au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à Roche.

Après avoir pris connaissance de la demande, *Roche* envoie, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien un accord d'accès au traitement par RO5185426 (vemurafenib) avec les initiales du patient ainsi que le numéro qui lui est attribué dans l'ATU de cohorte et, le cas échéant, explique les raisons d'une impossibilité d'inclusion du patient dans la cohorte (non respect des critères de l'ATU).

### 4.2.3 Suivi médical des patients

#### 4.2.3.1 Visite d'initiation de traitement

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin hospitalier prescripteur :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance) ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient.

#### 4.2.3.2 Visites de suivi

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement par *médicament* ou d'effets indésirables,
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Appendice D),
- remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (Appendice D), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Appendice D), le cas échéant,
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Appendice D), le cas échéant.

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission à Roche.

### 4.2.4 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à Roche à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

La fiche d'arrêt de traitement doit être faxée immédiatement à :

Roche Cellule ATU Opérations cliniques tel : 0800 006 904 / 01.47.61.46.46 fax : 0800 008 908/ 01.47.61.77.46 mail : neuilly.atu@roche.com
--

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable grave ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie. Ces fiches sont adressées sans délai (dans les 24 h) à :

ROCHE Service de Pharmacovigilance  Tél : 01.47.61. 47.00 Fax : 01.47.61. 77.77 Mail : neuilly.pharmacovigilance@roche.com
---

### 4.3 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Dans un établissement de santé publique, lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Le pharmacien envoie systématiquement à Roche la fiche de demande d'accès au traitement ainsi que les fiches de suivi complétées par le prescripteur lors de chaque visite du patient.

Après avoir reçu de Roche l'avis favorable à l'initiation de traitement avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient, le pharmacien peut dispenser le RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.
--

Toutes les commandes devront être adressées à :

Roche Cellule ATU Opérations cliniques tel : 0800 006 904/ 01.47.61.46.46 fax : 0800 008 908/ 01.47.61.77.46 mail : neuilly.atu@roche.com
---

### 4.4 Rôle de Roche

Roche transmet les Protocoles d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations aux prescripteurs qui en font la demande et aux pharmaciens d'établissement correspondants, ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et des CAP.

Elle réceptionne toutes les fiches de demande d'accès au traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Elle s'assure que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment respect des indications et contre-indications).

Elle adresse, par fax, au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification du patient par les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom, la date de naissance ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient.

En cas de refus, celui-ci, est adressé au médecin et au pharmacien. Une demande d'ATU nominative peut alors être formulée pour ce patient à l'Afssaps (cf. chapitre 6).

Elle honore les commandes émanant du pharmacien pour les patients pouvant être traités dans l'ATU de cohorte dès réception de celles-ci.

Elle collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance (cf. paragraphe 5). Elle coopère avec le CRPV d'Amiens responsable du suivi national.

Elle analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse tous les 3 mois à l'Afssaps.

Elle rédige un résumé de ces rapports, et le diffuse, après validation par l'Afssaps, aux prescripteurs et aux pharmaciens concernés, ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et des centres antipoison pour information.

## **5 PHARMACOVIGILANCE**

### **5.1 Rôle des professionnels de santé**

#### **5.1.1 Qui déclare?**

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU, qu'il l'ait ou non prescrit, et tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou d'un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU qu'il a délivré doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

#### **5.1.2 Que déclarer?**

- les effets indésirables graves (attendus ou inattendus)
- les effets indésirables inattendus (graves ou non)

En outre, il est vivement recommandé de déclarer :

- tout cas de surdosage ;
- toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ;
- toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement de maladies mettant en jeu le pronostic vital...),
- tout effet jugé pertinent de déclarer.

Aux termes de l'article R.5121-153 du Code de la santé publique, les différentes définitions sont les suivantes :

#### **EFFET INDÉSIRABLE**

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

#### **EFFET INDÉSIRABLE GRAVE**

Effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale.

#### **EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU**

Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

#### **MESUSAGE :**

Une utilisation non conforme aux recommandations décrites dans résumé des caractéristiques du produit.

#### **ABUS :**

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

#### **5.1.3 Comment déclarer ?**

La déclaration se fait à l'aide des fiches de déclaration d'effets indésirables (cf Annexes D) en précisant toujours le numéro de l'ATU.

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf Annexes D).

Les grossesses survenant jusqu'à 6 mois après la dernière prise du vemurafenib doivent aussi être rapportées au médecin prescripteur.

Par ailleurs, toute grossesse survenant chez la partenaire d'un patient traité ou ayant été traité par vemurafenib doit être notifiée au médecin prescripteur jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. La patiente doit être suivie jusqu'à la fin de la grossesse.

### 5.1.4 A qui déclarer ?

Déclarer à:

<p>ROCHE Service de Pharmacovigilance</p> <p>Tél : 01.47.61. 47.00 Fax : 01.47.61. 77.77 Mail :neuilly.pharmacovigilance@roche.com</p>
--

### 5.1.5 Quand déclarer ?

Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus.  
Au décours de chacune des visites prévues par le PUT, dans les autres situations.

## 5.2 Rôle du laboratoire ROCHE

Roche collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

### 5.2.1 Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont Roche a connaissance

Roche a l'obligation de transmettre :

- tous les effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) survenus en France dont il a eu connaissance (à l'Afssaps et copie au CRPV d'Amiens)
- ainsi que tout effet indésirable grave et inattendu survenu dans un pays hors Union Européenne ayant été porté à sa connaissance.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice / risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), Roche contacte l'Afssaps sans délai et lui transmet tout document utile (unité ATU, unité de pharmacovigilance et unité essais cliniques de médicaments, le cas échéant).

### 5.2.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Roche établit tous les 3 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés.

Après validation par l'Afssaps, Roche transmet tous les 3 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

## 5.3 Rôle de l'Afssaps

L'Afssaps prendra connaissance des informations qui lui sont transmises par Roche ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament. L'Afssaps informe Roche de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement.

Par ailleurs, l'Afssaps valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établis par Roche avant sa diffusion par ce dernier.

## 5.4 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV d'Amiens a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés.

Il est destinataire (via ROCHE) des effets indésirables graves transmis à l'Afssaps, des rapports périodiques de synthèse et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.



## 6 ATU NOMINATIVES

Dans le cas d'un patient ne pouvant être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte, le prescripteur hospitalier peut, par l'intermédiaire du pharmacien d'établissement de santé, faire une demande d'ATU nominative auprès de l'AFSSAPS.

Le médecin hospitalier remplit le formulaire Cerfa (n°10058 02) « demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative d'un médicament » en justifiant la demande et en précisant l'anamnèse et les traitements déjà utilisés. Cette demande est accompagnée de la fiche de demande initiale d'accès au traitement par *médicament* dans le cadre de l'ATU de cohorte et du refus correspondant.

Le pharmacien remplit la partie qui lui est réservée sur le formulaire Cerfa et le transmet par fax à :

AFSSAPS Autorisations temporaires d'utilisation 143-147 bd Anatole France 93285 Saint Denis cedex Tel : 33(0) 1 55 87 36 11 Fax : 33(0) 1 55 87 36 12
--

## **ANNEXES**

**Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit**

**Annexe B : Note d'information destinée au patient**

**Annexe C : Calendrier de suivi des visites**

**Annexes D : Fiches de suivi médical :**

- D1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- D2 : Fiches de suivi médical
- D3 : Fiches de déclaration d'effet indésirable
- D4 : Fiches de déclaration d'effet indésirable grave
- D5 : Fiche de signalement de grossesse
- D6 : Fiche d'arrêt de traitement
- D7 : Fiche 4 semaines après l'arrêt de traitement
- D8 : Critères RECIST Version 1.1

## **ANNEXE A : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## ANNEXE B : NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription

### AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

#### RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés

Votre médecin vous a proposé un traitement par RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés. Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Il est indispensable que vous lisiez attentivement la notice dont le texte est reproduit ci-après. Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance. RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte en vue de sa mise à disposition précoce en France avant sa mise sur le marché. Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer. Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

#### Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire Roche et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'Afssaps qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens en charge du suivi national.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

## Calendrier des visites de suivi et des examens à réaliser destiné au patient :

	Avant traitement	Semaines de traitement													Arrêt du traitement	4 semaines après l'arrêt
		4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52		
Recherche de la mutation BRAF V600E	X															
Bilan hépatique, (dosage ASAT, ALAT, PAL, bilirubine)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Numération Formule sanguine (NFS), Dosage créatinine et ionogramme sanguin	X															
Réalisation d'un électrocardiogramme	X	X	X	X			X			X			X			
Examen dermatologique complet	X	X			X			X			X			X	X	X
Examen de la tête et du cou	X	X			X			X			X			X	X	X
Scanner thoracique	X						X						X			X
Test sérique de grossesse	X															

## Annexe C : Calendrier des visites de suivi :

	Avant traitement	Semaines de traitement													Arrêt du traitement	4 semaines après l'arrêt
		4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52		
Mutation BRAF V600E	X															
Bilan hépatique, (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
NFS, créatinine, ionogramme	X															
ECG	X	X	X	X			X			X			X			
Examen dermatologique complet	X	X			X			X			X			X	X	X
Examen de la tête et du cou	X	X			X			X			X			X	X	X
Scanner thoracique	X						X						X			X
Test sérique de grossesse	X															
Envoi des fiches au laboratoire Roche	X		X			X			X			X		X	X	X

## **ANNEXES D**

**D1 : Fiche de demande d'accès au traitement**

**D2: Fiches de suivi de traitement**

**D3 : Fiches de déclaration d'effet indésirable**

**D4 : Fiches de déclaration d'effet indésirable grave**

**D5 : Fiche de signalement de grossesse**

**D6 : Fiche d'arrêt de traitement**

**D7 : Fiche 4 semaines après l'arrêt du traitement**

**D8 : Critères recist version 1.1**

## **D1 - FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT**





**RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés - Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient  
 |\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|  
 nom - prénom

N°attribué par ROCHE  
 |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_\*

**Demande d'accès au traitement**

Page 2/3

(\* Le N°sera renseigné par Roche

↳ **Patient incluible** dans un essai clinique de thérapie ciblée actuellement en cours :  Oui  Non  
 si non pourquoi ? : .....

**SITUATION CLINIQUE :**

↳ **ECOG:**  0  1  2  3  4

↳ **ECG (à réaliser juste avant la demande d'accès au traitement) :**

Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

Anomalies cliniquement significatives :  Non  Oui, préciser : .....

QT corrigé : |\_|\_|\_| msec

↳ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):

- Normal
- Anormal Cliniquement Significatif (ACS)\*

\*Si ACS, préciser : .....

↳ **Bilan biologique sanguin** (numération formule sanguine, créatinine, électrolytes, transaminases, bilirubine sérique, PAL)

Date du prélèvement : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

- Normal
- Anormal

\*Si anormal, préciser : .....

↳ **Examen dermatologique complet** (par un dermatologue)

Date de l'examen: |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

- Normal

Anormal, compléter ci-dessous :

- carcinome épidermoïde
- carcinome basocellulaire
- kératose actinique
- kératoacanthome
- porokératose actinique
- autre, préciser:

Traitement de ces lésions, en cas d'examen dermatologique anormal :

Non → Date prévue pour le traitement : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

Oui → Date du traitement : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

Ces lésions ne constituent pas une contre-indication à l'initiation du traitement par le vemurafenib. Elles devront être traitées avant l'initiation du traitement.

Facteurs de risque de survenue de lésions cutanées:

- radiothérapie
- photochimiothérapie pour le traitement d'un psoriasis
- immunosuppression
- exposition solaire chronique
- exposition aux cabines de bronzage
- carcinome épidermoïde ou basocellulaire ou mélanome
- lésions précancéreuses au niveau de la peau et des muqueuses
- traitement antérieur par des inhibiteurs BRAF, préciser : \_\_\_\_\_
- aucun

Ces facteurs de risque ne constituent pas une contre-indication à l'administration de vemurafenib. Les lésions cutanées devront être traitées avant l'initiation du traitement.

<b>RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés - Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte</b>		
Initiales patient  _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _  <i>nom - prénom</i>	N° attribué par ROCHE  _ _ _ _ _ _ _ _ _* (*) Le N° sera renseigné par Roche	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 3/3

↳ **Autres examens** (recherche d'un carcinome épidermoïde non cutané):

	Date :	Présence d'un carcinome épidermoïde non cutané
Examen de la tête et du cou :	_ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Scanner thoracique :	_ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Je soussigné, Dr....., m'engage à :

- mettre en place une méthode efficace de contraception pour toutes les patientes susceptibles de procréer ou pour tout patient dont la partenaire est susceptible de procréer, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par RO 5185426 (vemurafenib)
- faire pratiquer pour toute patiente susceptible de procréer un test sérique de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement par RO 5185426 (vemurafenib).

---

Merci de bien vouloir adresser cette fiche au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à Roche au numéro suivant : 0800 008 908/ 01.47.61.77.46.

## **D2- FICHES DE SUIVI MEDICAL**

**RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés - Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

**Fiche de suivi J1 - S8**

Initiales patient  
|\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|  
nom - prénom

N°attribué par ROCHE  
|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Visites J1, S4, S8  
Page 1/3

**Nom du Médecin :**

**Tampon :**

**Adresse :**



**Fax :**

**Email :**

**Date et signature :**

**INITIATION DU TRAITEMENT (J1)**

Date de début du traitement: |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

☞ **ECOG:**  0  1  2  3  4  5

☞ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale) **et bilan biologique** (numération formule sanguine, créatinine, électrolytes, transaminases, bilirubine sérique, PAL)

(si le bilan précédent date de plus de 7 jours):

Normal

Anormal -> préciser : .....

☞ **Test sérique de grossesse**

Non applicable

(si test précédent date de plus de 7 jours)

Date du test : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_| Résultat :  Négatif  Positif

**VISITE S4**

Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

☞ **ECOG:**  0  1  2  3  4  5

☞ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):

Y a-t-il eu une modification cliniquement significative depuis la dernière visite ?  Non  Oui\*

→ Si oui : précisez : ..... \*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

☞ **Bilan hépatique** (transaminases, bilirubine sérique, PAL):

Date |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

Y a-t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?

Non

Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.

☞ **ECG :**

Date |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

QT corrigé : |\_|\_|\_| msec

Y a-t-il eu une modification significative depuis de dernier examen ?

Non

Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.

☞ **Examen de la tête et du cou** (recherche d'un carcinome épidermoïde non cutané):

Date |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

Y a-t-il eu apparition ou aggravation d'un carcinome épidermoïde non cutané depuis le dernier examen ?

Non

Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir également une fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et de la faxer immédiatement au service de pharmacovigilance De Roche.

Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  <i>nom - prénom</i>	N°attribué par ROCHE  _ _ _ _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi J1 - S8</b> Visites J1, S4, S8 Page 2/3
---	--	---

↳ **Examen dermatologique complet** (par un dermatologue) :

Date |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Y a t-il eu une apparition ou modification d'une lésion cutanée depuis le dernier examen ?

- Non  
 Oui\* → Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

\*Si oui, est-ce qu'une biopsie/excision a été réalisée ?

- Non  
 Oui → Date : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Diagnostic anatomopathologique / traitement :

Diagnostic	Excision chirurgicale
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** in situ (maladie de Bowen)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** invasif	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** à type de kératoacanthome	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> kératoacanthome	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> kératose actinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome basocellulaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> porokératose actinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> autre, préciser :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

\*\*En cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané, remplir également une fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de pharmacovigilance de Roche. En cas de carcinome épidermoïde cutané, préciser la localisation et le nombre de lésions :

Localisations des lésions	Nombre de lésions
<input type="checkbox"/> dos, épaules	
<input type="checkbox"/> torse	
<input type="checkbox"/> abdomen	
<input type="checkbox"/> jambes et cuisses	
<input type="checkbox"/> pieds, mains	
<input type="checkbox"/> bras et avant bras	
<input type="checkbox"/> visage	
<input type="checkbox"/> cuir chevelu	
<input type="checkbox"/> cou	
<input type="checkbox"/> muqueuses buccales, génitales	
<input type="checkbox"/> autre, préciser : _____	

**VISITE S8**

Date : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

↳ **ECOG:**  0  1  2  3  4  5

↳ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):

Y a t-il eu une modification cliniquement significative depuis la dernière visite ?  Non  Oui\*

→ Si oui précisez : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

↳ **Bilan hépatique** (transaminases, bilirubine sérique, PAL):

Date : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?

- Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.

Initiales patient

\_|\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|\_|  
nom - prénom

N°attribué par ROCHE

|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Fiche de suivi J1 - S8

Visites J1, S4, S8

Page 3/3

🔗 ECG :

Date |\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

QT corrigé : |\_|\_|\_|\_| msec

Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?

Non

Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir

**TOLERANCE DU TRAITEMENT au cours des 2 derniers mois**

🔗 Y a t-il eu apparition d'un effet indésirable lors du traitement?

Non

Oui : si oui, merci de remplir la fiche « Déclaration d'effet indésirable »

S'il s'agit d'un effet indésirable grave, merci de remplir aussi la fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et de la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de la pharmacovigilance de Roche

Cet effet indésirable a-t-il nécessité un **arrêt temporaire** du traitement :  Non

Oui si oui date d'arrêt : |\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Reprise du traitement : Date |\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Posologie :

➔ En cas d'**arrêt définitif** du RO5185426 240 mg comprimés pelliculés merci de remplir une fiche "Arrêt de traitement"

➔ Si une **grossesse** est survenue depuis la dernière visite, merci de remplir une fiche "Signalement de grossesse" et la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de pharmacovigilance de Roche

**EFFICACITE DU TRAITEMENT**

🔗 Une évaluation tumorale radiologique a-t-elle été réalisée ?:

Non  Oui

Si oui : Type d'examen :

date : |\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Résultats (selon les critères RECIST version 1.1 – Cf annexe D8):

Réponse complète	Réponse partielle	Stabilisation	Progression	Non évaluable

Merci de bien vouloir adresser cette fiche au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à Roche au numéro suivant : 0800 008 908/ 01.47.61777.46.

Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  nom - prénom	N°attribué par ROCHE  _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi S12 - S20</b> Visites S12, S16, S20 Page 1/3
--	------------------------------------	--

**Nom du Médecin :** \_\_\_\_\_ **Tampon :** \_\_\_\_\_  
**Adresse :** \_\_\_\_\_  
**☎ :** \_\_\_\_\_  
**Fax :** \_\_\_\_\_  
**Email :** \_\_\_\_\_ **Date et signature :** \_\_\_\_\_

**VISITE S12** **Date:** |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

☞ **ECOG:**  0  1  2  3  4  5

☞ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):  
 Y a t-il eu une modification cliniquement significative depuis la dernière visite ?  Non  Oui\*  
 → Si oui précisez : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

☞ **Bilan hépatique** (transaminases, bilirubine sérique, PAL):  
 Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|  
 Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?  
 Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.

☞ **ECG :**  
 Date |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_| QT corrigé : |\_|\_|\_| msec  
 Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?  
 Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.

**VISITE S16** **Date:** |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

☞ **ECOG:**  0  1  2  3  4  5

☞ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):  
 Y a t-il eu une modification cliniquement significative depuis la dernière visite ?  Non  Oui\*  
 → Si oui précisez : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

☞ **Bilan hépatique** (transaminases, bilirubine sérique, PAL):  
 Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|  
 Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?  
 Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.



**RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés - Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient  
 |\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|  
 nom - prénom

N°attribué par ROCHE  
 |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**Fiche de suivi S12 - S20**

Visites S12, S16, S20  
 Page 2/3

☞ **Examen dermatologique complet** (par un dermatologue) :

Date : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Y a-t-il eu une apparition ou modification d'une lésion cutanée depuis le dernier examen ?

- Non  
 Oui\* → Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

\*Si oui, est-ce qu'une biopsie/excision a été réalisée ?

- Non  
 Oui → Date : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Diagnostic anatomopathologique / traitement :

Diagnostic	Excision chirurgicale
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** in situ (maladie de Bowen)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** invasif	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** à type de kératoacanthome	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> kératoacanthome	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> kératose actinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome basocellulaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> porokératose actinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> autre, préciser :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

\*\*En cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané, remplir également une fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de pharmacovigilance de Roche.

En cas de carcinome épidermoïde cutané, préciser la localisation et le nombre de lésions :

Localisations des lésions	Nombre de lésions
<input type="checkbox"/> dos, épaules	
<input type="checkbox"/> torse	
<input type="checkbox"/> abdomen	
<input type="checkbox"/> jambes et cuisses	
<input type="checkbox"/> pieds, mains	
<input type="checkbox"/> bras et avant bras	
<input type="checkbox"/> visage	
<input type="checkbox"/> cuir chevelu	
<input type="checkbox"/> cou	
<input type="checkbox"/> muqueuses buccales, génitales	
<input type="checkbox"/> autre, préciser : _____	

☞ **Examen de la tête et du cou** (recherche d'un carcinome épidermoïde non cutané):

Date : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Y a-t-il eu apparition ou aggravation d'un carcinome épidermoïde non cutané depuis le dernier examen ?

- Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir également une fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et de la faxer immédiatement au service de pharmacovigilance de Roche.

**VISITE S 20**

Date: |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

☞ **ECOG:**  0  1  2  3  4  5

☞ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):

Y a-t-il eu une modification cliniquement significative depuis la dernière visite ?  Non  Oui\*

→ Si oui précisez : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

Initiales patient  
 |\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|  
 nom - prénom

N° ATU initial attribué par l'AFSSAPS  
 |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**Fiche de suivi S 12 - S20**

Visites S12, S16, S20  
 Page 3/3

🔗 **Bilan hépatique** (transaminases, bilirubine sérique, PAL):

Date : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Y a-t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?

- Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.

**TOLERANCE DU TRAITEMENT au cours des 3 derniers mois**

🔗 **Y a-t-il eu apparition d'un effet indésirable lors du traitement?**

- Non  
 Oui : si oui, merci de remplir la fiche « Déclaration d'effet indésirable »  
 S'il s'agit d'un effet indésirable grave, merci de remplir aussi la fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et de la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de la pharmacovigilance de Roche

Cet effet indésirable a-t-il nécessité un **arrêt temporaire** du traitement :  Non  
 Oui si oui date d'arrêt : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Reprise du traitement : Date |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Posologie :

➔ En cas d'**arrêt définitif** du RO5185426 240 mg comprimés pelliculés merci de remplir une fiche "Arrêt de traitement"

➔ Si une **grossesse** est survenue depuis la dernière visite, merci de remplir une fiche "Signalement de grossesse" et la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de pharmacovigilance de Roche

**EFFICACITE DU TRAITEMENT**

🔗 **Une évaluation tumorale radiologique a-t-elle été réalisée ?:**

- Non  Oui

Si oui : Type d'examen :

date : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Résultats (selon les critères RECIST version 1.1 – Cf annexe D8):

Réponse complète	Réponse partielle	Stabilisation	Progression	Non évaluable

Merci de bien vouloir adresser cette fiche au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à Roche au numéro suivant : 0800 008 908/ 01.47.61.77.46.

Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  nom - prénom	N°attribué par ROCHE  _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi S24 - S32</b> Visites S24, S28, S32 Page 1/3
--	------------------------------------	--

**Nom du Médecin :** \_\_\_\_\_ **Tampon :** \_\_\_\_\_

**Adresse :** \_\_\_\_\_

**☎ :** \_\_\_\_\_

**Fax :** \_\_\_\_\_

**Email :** \_\_\_\_\_ **Date et signature :** \_\_\_\_\_

**VISITE S24** **Date:** |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

☞ **ECOG:**  0  1  2  3  4  5

☞ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):  
 Y a t-il eu une modification cliniquement significative depuis la dernière visite ?  Non  Oui\*  
 → Si oui précisez : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

☞ **Bilan hépatique** (transaminases, bilirubine sérique, PAL):  
 Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|  
 Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?  
 Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.

☞ **ECG :**  
 Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_| **QT corrigé :** |\_|\_|\_| msec  
 Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?  
 Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir

☞ **Scanner thoracique** (recherche d'un carcinome épidermoïde non cutané):  
 Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|  
 Y a t'il eu apparition ou aggravation d'un carcinome épidermoïde non cutané depuis la dernière évaluation?  
 Non  
 Oui\* → préciser : .....

\* Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable grave " de la faxer immédiatement au service pharmacovigilance du laboratoire Roche

**VISITE S28** **Date:** |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

☞ **ECOG:**  0  1  2  3  4  5

☞ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):  
 Y a t-il eu une modification cliniquement significative depuis la dernière visite ?  Non  Oui\*  
 → Si oui précisez : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

☞ **Bilan hépatique** (transaminases, bilirubine sérique, PAL):  
 Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|  
 Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?  
 Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.



**RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés - Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient

|| || || || - || || || ||  
nom - prénom

N°attribué par ROCHE

|| || || || || || || ||

**Fiche de suivi S24 – S32**

Visites S24, S28, S32  
Page 3/3

↳ **Bilan hépatique** (transaminases, bilirubine sérique, PAL):

Date || || || || || 20|| || ||

Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?

Non

Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.

**TOLERANCE DU TRAITEMENT au cours des 3 derniers mois**

↳ **Y a t-il eu apparition d'un effet indésirable lors du traitement?**

Non

Oui : si oui, merci de remplir la fiche « Déclaration d'effet indésirable »

S'il s'agit d'un effet indésirable grave, merci de remplir aussi la fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et de la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de la pharmacovigilance de Roche

Cet effet indésirable a-t-il nécessité **un arrêt temporaire** du traitement :  Non

Oui si oui date d'arrêt : || || || || || 20|| || ||

Reprise du traitement : Date || || || || || 20|| || ||

Posologie :

➔ En cas d'**arrêt définitif** du RO5185426 240 mg comprimés pelliculés merci de remplir une fiche "Arrêt de traitement"

➔ Si une **grossesse** est survenue depuis la dernière visite, merci de remplir une fiche "Signalement de grossesse" et la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de pharmacovigilance de Roche

**EFFICACITE DU TRAITEMENT**

↳ **Une évaluation tumorale radiologique a-t-elle été réalisée ?:**

Non  Oui

Si oui : Type d'examen :

date : || || || || || 20|| || ||

Résultats (selon les critères RECIST version 1.1 – Cf annexe D8):

Réponse complète	Réponse partielle	Stabilisation	Progression	Non évaluable

Merci de bien vouloir adresser cette fiche au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à Roche au numéro suivant : 0800 008 908/ 01.47.61.77.46.

RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés - Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  nom - prénom	N°attribué par ROCHE  _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi S36 – S44</b> Visites S36, S40, S44 Page 1/3
--	------------------------------------	--

**Nom du Médecin :** \_\_\_\_\_ **Tampon :** \_\_\_\_\_

**Adresse :** \_\_\_\_\_

**☎ :** \_\_\_\_\_

**Fax :** \_\_\_\_\_

**Email :** \_\_\_\_\_ **Date et signature :** \_\_\_\_\_

**VISITE S36** **Date:** |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

☞ **ECOG:**     0     1     2     3     4     5

☞ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):  
 Y a t-il eu une modification cliniquement significative depuis la dernière visite ?     Non     Oui\*  
     → Si oui précisez : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

☞ **Bilan hépatique** (transaminases, bilirubine sérique, PAL):  
 Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?  
 Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.

☞ **ECG :**  
 Date |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|                      QT corrigé : |\_|\_|\_| msec

Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?  
 Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir

**VISITE S40** **Date :** |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

☞ **ECOG:**     0     1     2     3     4     5

☞ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):  
 Y a t-il eu une modification cliniquement significative depuis la dernière visite ?     Non     Oui\*  
     → Si oui précisez : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

☞ **Bilan hépatique** (transaminases, bilirubine sérique, PAL):  
 Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?  
 Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au paragraphe 1.3 de la note d'information thérapeutique pour la conduite à tenir.

☞ **Examen de la tête et du cou** (recherche d'un carcinome épidermoïde non cutané):  
 Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

Y a t-il eu apparition ou aggravation d'un carcinome épidermoïde non cutané depuis le dernier examen ?  
 Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir également une fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et de la faxer immédiatement au service de pharmacovigilance de Roche.

Initiales patient  
 |\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|  
 nom - prénom

N°attribué par ROCHE  
 |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**Fiche de suivi S36 - S44**

Visites S36, S40, S44  
 Page 2/3

☞ **Examen dermatologique complet** (par un dermatologue) :

Date : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Y a t-il eu une apparition ou modification d'une lésion cutanée depuis le dernier examen ?

- Non  
 Oui\* → Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

\*Si oui, est-ce qu'une biopsie/excision a été réalisée ?

- Non  
 Oui → Date : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Diagnostic anatomopathologique / traitement :

Diagnostic	Excision chirurgicale
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** in situ (maladie de Bowen)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** invasif	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** à type de kératoacanthome	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> kératoacanthome	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> kératose actinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome basocellulaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> porokératose actinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> autre, préciser :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

\*\*En cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané, remplir également une fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de pharmacovigilance de Roche.

En cas de carcinome épidermoïde cutané, préciser la localisation et le nombre de lésions :

Localisations des lésions	Nombre de lésions
<input type="checkbox"/> dos, épaules	
<input type="checkbox"/> torse	
<input type="checkbox"/> abdomen	
<input type="checkbox"/> jambes et cuisses	
<input type="checkbox"/> pieds, mains	
<input type="checkbox"/> bras et avant bras	
<input type="checkbox"/> visage	
<input type="checkbox"/> cuir chevelu	
<input type="checkbox"/> cou	
<input type="checkbox"/> muqueuses buccales, génitales	
<input type="checkbox"/> autre, préciser : _____	

**VISITE S44**

Date: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

☞ **ECOG:**  0  1  2  3  4  5

☞ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):

Y a t-il eu une modification cliniquement significative depuis la dernière visite ?  Non  Oui\*

→ Si oui précisez : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

**RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés - Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient

\_\_\_\_ - \_\_\_\_  
nom - prénom

N°attribué par ROCHE

\_\_\_\_\_

**Fiche de suivi S36 - S44**

Visites S36, S40, S44

Page 3/3

↳ **Bilan hépatique** (transaminases, bilirubine sérique, PAL):

Date : \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | 20 | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

Y a-t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?

Non

Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable" et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.

**TOLERANCE DU TRAITEMENT au cours des 3 derniers mois**

↳ **Y a-t-il eu apparition d'un effet indésirable lors du traitement?**

Non

Oui : si oui, merci de remplir la fiche « Déclaration d'effet indésirable »

S'il s'agit d'un effet indésirable grave, merci de remplir aussi la fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et de la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de la pharmacovigilance de Roche

Cet effet indésirable a-t-il nécessité un **arrêt temporaire** du traitement :  Non

Oui si oui date d'arrêt : \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | 20 | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

Reprise du traitement : Date \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | 20 | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

Posologie :

→ En cas d'**arrêt définitif** du RO5185426 240 mg comprimés pelliculés merci de remplir une fiche "Arrêt de traitement"

→ Si une **grossesse** est survenue depuis la dernière visite, merci de remplir une fiche "Signalement de grossesse" et la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de pharmacovigilance de Roche

**EFFICACITE DU TRAITEMENT**

↳ **Une évaluation tumorale radiologique a-t-elle été réalisée ?:**

Non

Oui

Si oui : Type d'examen :

date : \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | 20 | \_\_\_\_ | \_\_\_\_ |

Résultats (selon les critères RECIST version 1.1 – Cf annexe D8):

Réponse complète	Réponse partielle	Stabilisation	Progression	Non évaluable

Merci de bien vouloir adresser cette fiche au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à Roche au numéro suivant : 0800 008 908/ 01.47.61.77.46.



RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés - Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  nom - prénom	N°attribué par ROCHE  _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi S48 - S52</b> Visites S48, S52 Page 1/3
--	------------------------------------	---

**Nom du Médecin :** \_\_\_\_\_ **Tampon :** \_\_\_\_\_  
**Adresse :** \_\_\_\_\_  
**☎ :** \_\_\_\_\_  
**Fax :** \_\_\_\_\_  
**Email :** \_\_\_\_\_ **Date et signature :** \_\_\_\_\_

**VISITE S48**

**Date:** |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

☞ **ECOG:**  0  1  2  3  4  5

☞ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):

Y a t-il eu une modification cliniquement significative depuis la dernière visite ?  Non  Oui\*

→ Si oui précisez : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

☞ **Bilan hépatique** (transaminases, bilirubine sérique, PAL):

Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?

Non

Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.

☞ **ECG :**

Date |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

QT corrigé : |\_|\_|\_| msec

Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?

Non

Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir

☞ **Scanner thoracique** (recherche d'un carcinome épidermoïde non cutané):

Date |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

Y a t'il eu apparition ou aggravation d'un carcinome épidermoïde non cutané depuis la dernière évaluation?

Non

Oui\* → préciser : .....

\* Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable grave " de la faxer immédiatement au service pharmacovigilance du laboratoire Roche

**VISITE S 52**

**Date:** |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|

☞ **ECOG:**  0  1  2  3  4  5

☞ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):

Y a t-il eu une modification cliniquement significative depuis la dernière visite ?  Non  Oui\*

→ Si oui précisez : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  <i>nom - prénom</i>	N°attribué par ROCHE  _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi S48 - S52</b> Visites S48 et S52 Page 2/3
---	------------------------------------	---

🔗 **Bilan hépatique** (transaminases, bilirubine sérique, PAL):

Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Y a t-il eu une modification significative depuis le dernier examen ?

- Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable " et se reporter au au chapitre 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour la conduite à tenir.

🔗 **Examen de la tête et du cou** (recherche d'un carcinome épidermoïde non cutané):

Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Y a t-il eu apparition ou aggravation d'un carcinome épidermoïde non cutané depuis le dernier examen ?

- Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir également une fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et de la faxer immédiatement au service de pharmacovigilance de Roche.

🔗 **Examen dermatologique complet** (par un dermatologue) :

Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Y a t-il eu une apparition ou modification d'une lésion cutanée depuis le dernier examen ?

- Non  
 Oui\* → Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

\*Si oui, est-ce qu'une biopsie/excision a été réalisée ?

- Non  
 Oui → Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Diagnostic anatomopathologique / traitement :

Diagnostic	Excision chirurgicale
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** in situ (maladie de Bowen)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** invasif	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** à type de kératoacanthome	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> kératoacanthome	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> kératose actinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome basocellulaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> porokératose actinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> autre, préciser :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

\*\*En cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané, remplir également une fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de pharmacovigilance de Roche.

En cas de carcinome épidermoïde cutané, préciser la localisation et le nombre de lésions :

Localisations des lésions	Nombre de lésions
<input type="checkbox"/> dos, épaules	
<input type="checkbox"/> torse	
<input type="checkbox"/> abdomen	
<input type="checkbox"/> jambes et cuisses	
<input type="checkbox"/> pieds, mains	
<input type="checkbox"/> bras et avant bras	
<input type="checkbox"/> visage	
<input type="checkbox"/> cuir chevelu	
<input type="checkbox"/> cou	
<input type="checkbox"/> muqueuses buccales, génitales	
<input type="checkbox"/> autre, préciser : _____	

RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés - Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

Initiales patient  
|\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|  
nom - prénom

N°attribué par ROCHE  
|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Fiche de suivi S48 – S52

Visites S48 et S52  
Page 3/3

## TOLERANCE DU TRAITEMENT au cours des 2 derniers mois

### ☛ Y a-t-il eu apparition d'un effet indésirable lors du traitement?

Non

Oui : si oui, merci de remplir la fiche « Déclaration d'effet indésirable »

S'il s'agit d'un effet indésirable grave, merci de remplir aussi la fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et de la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de la pharmacovigilance de Roche

Cet effet indésirable a-t-il nécessité **un arrêt temporaire** du traitement :  Non

Oui si oui date d'arrêt : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Reprise du traitement : Date |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Posologie :

➔ En cas d'**arrêt définitif** du RO5185426 240 mg comprimés pelliculés merci de remplir une fiche "Arrêt de traitement"

➔ Si une **grossesse** est survenue depuis la dernière visite, merci de remplir une fiche "Signalement de grossesse" et la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de pharmacovigilance de Roche

## EFFICACITE DU TRAITEMENT

### ☛ Une évaluation tumorale radiologique a-t-elle été réalisée ?

Non  Oui

Si oui : Type d'examen :

date : |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Résultats (selon les critères RECIST version 1.1 – Cf annexe D8):

Réponse complète	Réponse partielle	Stabilisation	Progression	Non évaluable

Merci de bien vouloir adresser cette fiche au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à Roche au numéro suivant : 0800 008 908/ 01.47.61.77.46.

## **D 3- FICHES DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE**

RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés - Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

FICHES DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  nom - prénom		N°attribué par ROCHE  _ _ _ _ _ _ _		Fiche de déclaration d'effets indésirables	
Nature de l'effet	Grade *NCI CTC 1-5 version 4.0	Date de Début	Gravité <sup>1</sup>	Relation causale avec RO5185426	Evolution**
_____	_	_ _ _ _  20 _ _	<input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> décès <input type="checkbox"/> résolu <input type="checkbox"/> résolu avec séquelles <input type="checkbox"/> amélioration <input type="checkbox"/> persistance <input type="checkbox"/> aggravation <input type="checkbox"/> inconnu.                 }  _ _ _ _  20 _ _
_____	_	_ _ _ _  20 _ _	<input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> décès <input type="checkbox"/> résolu <input type="checkbox"/> résolu avec séquelles <input type="checkbox"/> amélioration <input type="checkbox"/> persistance <input type="checkbox"/> aggravation <input type="checkbox"/> inconnu.                 }  _ _ _ _  20 _ _
_____	_	_ _ _ _  20 _ _	<input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> décès <input type="checkbox"/> résolu <input type="checkbox"/> résolu avec séquelles <input type="checkbox"/> amélioration <input type="checkbox"/> persistance <input type="checkbox"/> aggravation <input type="checkbox"/> inconnu.                 }  _ _ _ _  20 _ _

<sup>1</sup> En cas de carcinome épidermoïde ou d'Effet Indésirable Grave (EIG) d'une autre nature, remplir également une fiche de déclaration d'EIG et la faxer immédiatement au département de pharmacovigilance de Roche.

En cas d'effet indésirable inattendu, faxer immédiatement la fiche au département de pharmacovigilance de Roche.

\* grades 4-5 : remplir une fiche de déclaration d'EIG

\*\* décès : remplir une fiche de déclaration d'EIG

**A faxer à Roche Cellule ATU - fax : 0800 008 908/ 01.47.61.77.46**

## **D 4- FICHES DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE GRAVE**



RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés - Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

Initiales patient  
|\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|  
*nom - prénom*

N° attribué par ROCHE  
|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**Effet indésirable grave**  
Page 2/2

**Antécédents médicaux :**

**Description de l'effet** (Résumé chronologique des symptômes, examens effectués, valeurs anormales de laboratoire, traitement, diagnostic, dates éventuelles d'hospitalisation)

Merci de joindre les compte rendus d'hospitalisation, ainsi que les duplicata de tous les examens réalisés (biopsies, NFS, etc...).

***A faxer au Service de Pharmacovigilance Roche - Fax : 01.47.61.77.77***



## **D5 - FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE**



**RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés – Autorisation  
Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient  
|\_| - |\_|  
*nom - prénom*

N°attribué par ROCHE  
|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**Signalement de grossesse**  
Page 2/3

**TRAITEMENTS**

- Médicaments administrés à la mère pendant ou au cours des 3 mois précédant la grossesse ou au père pendant les 3 mois précédant la grossesse pour des médicaments susceptibles d'agir sur la spermatogenèse

Produits	Suspect O/N	Voie	Posologie/ Forme	Date début	Date fin	En cours O/N	Exposition (cocher)					Indication
							Pré C	T1	T2	T3	Acc	

**ISSUE DE LA GROSSESSE**

- Inconnue  Césarienne  Perdue de vu   
 Accouchement normal  Accouchement prématuré   
 Nouveau-né normal  Nouveau-né malformé  précisez : .....  
 Nombre de nouveau-nés |\_\_\_\_|  
 Décès du bébé Oui  Non   
 Si oui, date du décès : |J|J| |M|M| |A|A|A|A|  
 Cause du décès : .....  
 Résultat d'autopsie : .....

**NOUVEAU -NE**

- Initiales nom-prénom |\_| - |\_| Sexe : M  F   
 Poids : ..... Taille : ..... Périmètre crânien : .....  
 Age gestationnel à la naissance : |\_\_\_\_| |\_\_\_\_| semaines  
 APGAR à 1': ..... à 5': ..... à 10': .....  
 Y a-t-il eu des anomalies au cours de la grossesse et au cours d'accouchement ? Oui  Non   
 Si oui, précisez : .....

- Examen de suivi le |\_\_\_\_| |\_\_\_\_| / |\_\_\_\_| |\_\_\_\_| / |\_\_\_\_| |\_\_\_\_|  
 Commentaire : .....  
 .....

- Résultats de laboratoire / tests :

Examens	Résultats	Dates	En attente (O/N)

**RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés - Autorisation  
Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient  
|\_| - |\_|  
*nom - prénom*

N° attribué par ROCHE  
|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**Signalement de grossesse**  
Page 3/3

**Description de la grossesse** (Résumé chronologique des symptômes, examens effectués, valeurs anormales de laboratoire, traitement, diagnostic, dates éventuelles d'hospitalisation)

Merci de joindre les compte rendus d'hospitalisation, ainsi que les duplicata de tous les examens réalisés (biopsies, NFS, etc...).

***A faxer au Service de Pharmacovigilance Roche - Fax : 01.47.61.77.77***

## **D6- FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT**

Initiales patient  
 |\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|  
 nom - prénom

N°attribué par ROCHE  
 |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**Fiche d'arrêt de traitement**

Page 1/2

**Nom du Médecin :**

**Tampon :**

**Adresse :**



**Fax :**

**Email :**

**Date et signature :**

**Arrêt du traitement :**

Date de la dernière prise:

|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

**Motif de l'arrêt de traitement**

Progression de la maladie, date de la progression :

|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Effet indésirable avec décision d'interruption définitive du traitement  
 (merci de remplir une fiche « Déclaration d'effet indésirable »)

Grossesse

(remplir la fiche « Signalement de grossesse ».)

Décès → Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

lié à un effet indésirable → merci de remplir une fiche « Déclaration d'effet indésirable grave »

lié à la progression de la maladie

Patient perdu de vue -> Date du dernier contact :

|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Demande du patient

Décision du médecin

Autre

**RENSEIGNEMENTS PATIENT :**

↳ **ECOG:**  0  1  2  3  4  5

↳ **Examen clinique** (hors évaluation tumorale):

Y a-t-il eu une modification cliniquement significative depuis la dernière visite ?  Non  Oui

→ Si oui précisez : .....

↳ **Examen de la tête et du cou** (recherche d'un carcinome épidermoïde non cutané):

Date : |\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Y a-t-il eu apparition ou aggravation d'un carcinome épidermoïde non cutané depuis le dernier examen ?

Non

Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir également une fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et de la faxer immédiatement au service de pharmacovigilance de Roche.

Initiales patient  
 | | - | |  
 nom - prénom

N°attribué par ROCHE  
 | | | | | | | |

Fiche d'arrêt de traitement  
 Page 2/2

↳ **Examen dermatologique complet** (par un dermatologue) :

Date : | | | | | | 20 | | | |

Y a-t-il eu une apparition ou modification d'une lésion cutanée depuis le dernier examen ?

- Non  
 Oui\* → Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

\*Si oui, est-ce qu'une biopsie/excision a été réalisée ?

- Non  
 Oui → Date : | | | | | | 20 | | | |

Diagnostic anatomopathologique / traitement :

Diagnostic	Excision chirurgicale
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** in situ (maladie de Bowen)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** invasif	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** à type de kératoacanthome	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> kératoacanthome	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> kératose actinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome basocellulaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> porokératose actinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> autre, préciser :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

\*\*En cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané, remplir également une fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de pharmacovigilance de Roche.

En cas de carcinome épidermoïde cutané, préciser la localisation et le nombre de lésions :

Localisations des lésions	Nombre de lésions
<input type="checkbox"/> dos, épaules	
<input type="checkbox"/> torse	
<input type="checkbox"/> abdomen	
<input type="checkbox"/> jambes et cuisses	
<input type="checkbox"/> pieds, mains	
<input type="checkbox"/> bras et avant bras	
<input type="checkbox"/> visage	
<input type="checkbox"/> cuir chevelu	
<input type="checkbox"/> cou	
<input type="checkbox"/> muqueuses buccales, génitales	
<input type="checkbox"/> autre, préciser : _____	

↳ **Une évaluation tumorale radiologique a-t-elle été réalisée ?**

- Non  Oui

Si oui : Type d'examen :

date : | | | | | | 20 | | | |

Résultats (selon les critères RECIST version 1.1 – Cf annexe D8):

Réponse complète	Réponse partielle	Stabilisation	Progression	Non évaluable

A compléter et à envoyer par fax à:  
**Roche Cellule ATU**  
**fax : 0800 008 908/ 01.47.61.77.46**

## **D7 - FICHE 4 SEMAINES APRES L'ARRET DE TRAITEMENT**



Initiales patient  
 |\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|  
 nom - prénom

N° attribué par ROCHE  
 |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Fiche de visite S4 après arrêt du traitement  
 Page 1/2

Nom du Médecin :

Tampon :

Adresse :



Fax :

Email :

Date et signature :

**RENSEIGNEMENTS PATIENT :**

☞ **Examen dermatologique complet** (par un dermatologue) :

Date : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| 20|\_|\_|

Y a-t-il eu une apparition ou modification d'une lésion cutanée depuis le dernier examen ?

- Non  
 Oui\* → Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable "

\*Si oui, est-ce qu'une biopsie/excision a été réalisée ?

- Non  
 Oui → Date : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| 20|\_|\_|

Diagnostic anatomopathologique / traitement :

Diagnostic	Excision chirurgicale
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** in situ (maladie de Bowen)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** invasif	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome épidermoïde** à type de kératoacanthome	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> kératoacanthome	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> kératose actinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> carcinome basocellulaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> porokératose actinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> autre, préciser :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

\*\*En cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané, remplir également une fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et la faxer immédiatement (dans les 24h) au service de pharmacovigilance de Roche.

En cas de carcinome épidermoïde cutané, préciser la localisation et le nombre de lésions :

Localisations des lésions	Nombre de lésions
<input type="checkbox"/> dos, épaules	
<input type="checkbox"/> torse	
<input type="checkbox"/> abdomen	
<input type="checkbox"/> jambes et cuisses	
<input type="checkbox"/> pieds, mains	
<input type="checkbox"/> bras et avant bras	
<input type="checkbox"/> visage	
<input type="checkbox"/> cuir chevelu	
<input type="checkbox"/> cou	
<input type="checkbox"/> muqueuses buccales, génitales	
<input type="checkbox"/> autre, préciser : _____	

☞ **Examen de la tête et du cou** (recherche d'un carcinome épidermoïde non cutané):

Date : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| 20|\_|\_|

Y a-t-il eu apparition ou aggravation d'un carcinome épidermoïde non cutané depuis le dernier examen ?

- Non  
 Oui\* → préciser : .....

\*Merci de remplir également une fiche « Déclaration d'effet indésirable grave » et de la faxer immédiatement au service de pharmacovigilance de Roche

RO5185426 (vemurafenib) 240 mg, comprimés pelliculés - Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

Initiales patient  
|\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|  
nom - prénom

N° attribué par ROCHE  
|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**Fiche de visite S4**  
après arrêt du traitement  
Page 2/2

**Scanner thoracique** (recherche d'un carcinome épidermoïde non cutané):

Date : |\_|\_|\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

Y a t'il eu apparition ou aggravation d'un carcinome épidermoïde non cutané depuis la dernière évaluation?

Non

Oui\* → préciser : .....

\* Merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable grave " de la faxer immédiatement au service pharmacovigilance du laboratoire Roche

**Effet indésirable grave/ Grossesse**

→ Si un **effet indésirable grave** est survenu depuis la dernière visite, merci de remplir une fiche "Déclaration d'effet indésirable grave "

→ Si une **grossesse** est survenue depuis la dernière visite **jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement**, merci de remplir une fiche "Signalement de grossesse". Merci de bien vouloir adresser cette fiche par fax à : Service de Pharmacovigilance Roche (Fax : 01.47.61.77.77)

A compléter et à envoyer par fax à:  
**Roche Cellule ATU**  
fax : 0800 008 908/ 01.47.61.77.46

## **D8 – CRITERES RECIST VERSION 1.1**

## Summary of the New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Criteria: Version 1.1 – Except from Original Publication (Eisenhauer et al 2009)

### Measurability of Tumor at Baseline

#### Definitions

At baseline, tumor lesions/lymph nodes will be categorized measurable or non-measurable as follows:

**Measurable disease** - the presence of at least one measurable lesion. If the measurable disease is restricted to a solitary lesion, its neoplastic nature should be confirmed by cytology/histology.

**Measurable lesions** - lesions that can be accurately measured in at least one dimension with longest diameter >20 mm using conventional techniques or >10 mm with spiral CT scan.

**Non-measurable lesions** - all other lesions, including small lesions (longest diameter <20 mm with conventional techniques or <10 mm with spiral CT scan), i.e. bone lesions, leptomeningeal disease, ascites, pleural/pericardial effusion, inflammatory breast disease, lymphangitis cutis/pulmonis, cystic lesions, and also abdominal masses that are not confirmed and followed by imaging techniques; and.

- All measurements should be taken and recorded in metric notation, using a ruler or calipers. All baseline evaluations should be performed as closely as possible to the beginning of treatment and never more than 4 weeks before the beginning of the treatment.
- The same method of assessment and the same technique should be used to characterize each identified and reported lesion at baseline and during follow-up.
- Clinical lesions will only be considered measurable when they are superficial (e.g., skin nodules and palpable lymph nodes). For the case of skin lesions, documentation by color photography, including a ruler to estimate the size of the lesion, is recommended.

#### Methods of Measurement

- CT and MRI are the best currently available and reproducible methods to measure target lesions selected for response assessment. Conventional CT and MRI should be performed with cuts of 10 mm or less in slice thickness contiguously. Spiral CT should be performed using a 5 mm contiguous reconstruction algorithm. This applies to tumors of the chest, abdomen and pelvis. Head and neck tumors and those of extremities usually require specific protocols.
- Lesions on chest X-ray are acceptable as measurable lesions when they are clearly defined and surrounded by aerated lung. However, CT is preferable.
- When the primary endpoint of the study is objective response evaluation, ultrasound (US) should not be used to measure tumor lesions. It is, however, a possible alternative to clinical measurements of superficial palpable lymph nodes, subcutaneous lesions and thyroid nodules. US might also be useful to confirm the complete disappearance of superficial lesions usually assessed by clinical examination.
- The utilization of endoscopy and laparoscopy for objective tumor evaluation has not yet been fully and widely validated. Their uses in this specific context require sophisticated equipment and a high level of expertise that may only be available in some centers. Therefore, the utilization of such techniques for objective tumor response should be restricted to validation purposes in specialized centers. However, such techniques can be useful in confirming complete pathological response when biopsies are obtained.
- Tumor markers alone cannot be used to assess response. If markers are initially above the upper normal limit, they must normalize for a patient to be considered in complete clinical response when all lesions have disappeared.
- Cytology and histology can be used to differentiate between PR and CR in rare cases (e.g., after treatment to differentiate between residual benign lesions and residual malignant lesions in tumor types such as germ cell tumors).

#### Baseline Documentation of “Target” and “Non-Target” Lesions

- All measurable lesions up to a maximum of two lesions per organ and 5 lesions in total, representative of all involved organs should be identified as target lesions and recorded and measured at baseline. (This has changed from RECIST 1.0: 5 lesions per organ / 10 in total).

- Target lesions should be selected on the basis of their size (lesions with the longest diameter) and their suitability for accurate repeated measurements (either by imaging techniques or clinically).
- A sum of the longest diameter (LD) for all target lesions will be calculated and reported as the baseline sum LD. The baseline sum LD will be used as reference by which to characterize the objective tumor.
- All other lesions (or sites of disease) should be identified as non-target lesions and should also be recorded at baseline. Measurements of these lesions are not required, but the presence or absence of each should be noted throughout follow-up.

## Response Criteria

### Evaluation of target lesions

- \* Complete Response (CR): Disappearance of all target lesions
- \* Partial Response (PR): At least a 30% decrease in the sum of the LD of target lesions, taking as reference the baseline sum LD
- \* Progressive Disease (PD): At least a 20% increase in the sum of the LD of target lesions and at least 5 mm absolute increase, taking as reference the smallest sum LD recorded since the treatment started.
- \* Stable Disease (SD): Neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD, taking as reference the smallest sum LD since the treatment started

### Evaluation of non-target lesions

- \* Complete Response (CR): Disappearance of all non-target lesions and normalization of tumor marker level
- \* Incomplete Response/Stable Disease (SD): Persistence of one or more non-target lesion(s) or/and maintenance of tumor marker level above the normal limits
- \* Progressive Disease (PD): Unequivocal progression of existing non-target lesions (1). To qualify for unequivocal PD: Magnitude of overall increase should be substantial: Comparable to the increase that would be required to declare PD from measurable disease.

(1) Although a clear progression of “non target” lesions only is exceptional, in such circumstances, the opinion of the treating physician should prevail and the progression status should be confirmed later on by the review panel (or study chair).

### Evaluation of Best Overall Response

The best overall response is the best response recorded from the start of the treatment until disease progression/recurrence (taking as reference for PD the smallest measurements recorded since the treatment started) or death. In general, the patient's best response assignment will depend on the achievement of both measurement and confirmation criteria.

Target Lesions	Non-Target Lesions	New Lesions	Overall Response
CR	CR	No	CR
CR	Incomplete response/SD	No	PR
PR	Non-PD	No	PR
SD	Non-PD	No	SD
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

- Patients with a global deterioration of health status requiring discontinuation of treatment without objective evidence of disease progression at that time should be classified as having “symptomatic deterioration”. Every effort should be made to document the objective progression even after discontinuation of treatment.

- In some circumstances it may be difficult to distinguish residual disease from normal tissue. When the evaluation of complete response depends on this determination, it is recommended that the residual lesion be investigated (fine needle aspirate/biopsy) to confirm the complete response status.

### **Confirmation**

- The main goal of confirmation of objective response is to avoid overestimating the response rate observed. In cases where confirmation of response is not feasible, it should be made clear when reporting the outcome of such studies that the responses are not confirmed.
- To be assigned a status of PR or CR, changes in tumor measurements must be confirmed by repeat assessments that should be performed no less than 4 weeks after the criteria for response are first met. Longer intervals as determined by the study protocol may also be appropriate.
- In the case of SD, follow-up measurements must have met the SD criteria at least once after study entry at a minimum interval (in general, not less than 6-8 weeks) that is defined in the study protocol.
- New in RECIST 1.1: When response is primary endpoint (e.g. phase II single agent trial): Confirmation is required. When response is secondary endpoint (e.g. randomised controlled trial with PFS or OS endpoint): Confirmation not required.

### **Duration of Overall Response**

- The duration of overall response is measured from the time measurement criteria are met for CR or PR (whichever status is recorded first) until the first date that recurrence or PD is objectively documented or death, taking as reference for PD the smallest measurements recorded since the treatment started.

### **Duration of Stable Disease**

- SD is measured from the start of the treatment until the criteria for disease progression are met or death, taking as reference for PD the smallest measurements recorded since the treatment started.
- The clinical relevance of the duration of SD varies for different tumor types and grades. Therefore, it is highly recommended that the protocol specify the minimal time interval required between two measurements for determination of SD. This time interval should take into account the expected clinical benefit that such a status may bring to the population under study.

### **Response Review**

For trials where the response rate is the primary endpoint it is strongly recommended that all responses be reviewed by an expert(s) independent of the study at the study's completion. Simultaneous review of the patients' files and radiological images is the best approach.