

Product Name	Tafinlar and Mekinist
Active substance	Dabrafenib (DRB436) Trametinib (TMT212)
Indication and conditions of use	<p>Medical Need Program with Tafinlar in combination with Mekinist in the adjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive stage III melanoma after complete surgical resection.</p> <p>Tafinlar will be provided as 50 mg and 75 mg capsules. Mekinist will be provided as 0,5 mg and 2 mg film-coated tablets.</p> <p>Tafinlar will be dosed as 150 mg bid. Mekinist will be dosed as 2 mg once daily. The recommended duration of adjuvant treatment with Tafinlar and Mekinist is 12 months.</p> <p>Both treatments should be administered in the morning at approximately the same time every day. The second dose of Tafinlar (150 mg) should be dosed, approximately 12 hours after the morning dose. Tafinlar and Mekinist should be taken orally with approximately 200 ml of water under fasting conditions, either 1 hour before or 2 hours after a meal.</p> <p>Patients should abstain from ingesting any food or drink containing grapefruit or grapefruit juice, Seville oranges, or pomelos within 24 hours prior to the first dose of Tafinlar until the end of the treatment.</p> <p>Dose modifications of Tafinlar and Mekinist are recommended based on individual safety and tolerability.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients should have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form, before the start of the treatment. 2. Patient is an adult and <u>≥ 18 years old</u> at the time of informed consent. 3. Completely resected histologically confirmed <u>high-risk [Stage IIIA (lymph node metastasis >1 mm), IIIB, or IIIC (according to AJCC v7 Staging Guidelines)] cutaneous Brav V600 melanoma</u>. Patients presenting with initial resectable lymph node recurrence after a diagnosis of Stage I or II melanoma are eligible. Patients with an unknown primary melanoma are not eligible. 4. Must be surgically rendered free of disease no more than 12 weeks before start of study treatment. 5. Recovered from definitive surgery (e.g., no uncontrolled wound infections or indwelling drains). 6. Able to swallow and retain oral medication and without any clinically significant gastrointestinal abnormalities that could alter absorption, such as malabsorption syndrome or major resection of the stomach or bowels. 7. Patient has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) <u>Performance Status of 0-1</u> 8. Has <u>adequate organ function</u> as defined by all of the following laboratory values:

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Absolute Neutrophil Count $\geq 1.2 \times 10^9/L$</i> • <i>Hemoglobin ≥ 9 g/dL</i> • <i>Platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$</i> • <i>prothrombin time (PT)/ international normalized ratio (INR) and partial thromboplastin time (PTT) $\leq 1.5 \times$ ULN (Subjects receiving anticoagulation treatment may be allowed to participate with INR established within the therapeutic range prior to start treatment)</i> • <i>Albumin ≥ 2.5 g/dL</i> • <i>Total bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN (Upper Limit of Normal)</i> • <i>aspartate aminotransferase (AST) and alanine transaminase (ALT) $\leq 2.5 \times$ ULN</i> • <i>Serum creatinine ≤ 1.5 mg/dL (If serum creatinine is > 1.5 mg/dL, calculate creatinine clearance using standard Cockcroft- Gault formula. Creatinine clearance must be ≥ 50 mL/min to be eligible.)</i> • <i>Left Ventricular Ejection fraction (LVEF) \geq LLN (Lower Limit of Normal) by ECHO (ECHO scans must be used throughout the study)</i> <p>9. Patient is deemed by the Treating Physician to have the initiative and means to be compliant with the treatment plan.</p> <p>10. Women of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test within 7 days of first dose of study treatment and agree to use effective contraception from 14 days prior to start treatment throughout the treatment period, and for 4 months after the last dose of study treatment.</p> <p>11. The patient is not eligible for a clinical trial running with Tafenlar in combination with Mekinist and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. <i>In order to have the latest up-to-date status of recruiting clinical trials, the treating physicians can refer to the www.clinicaltrials.gov website.</i></p> <p>12. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Known mucosal or ocular melanoma or the presence of unresectable in-transit metastasis. 2. Evidence of distant metastatic disease on screening evaluation. 3. Prior anti-cancer treatment (chemotherapy, immunotherapy, biologic therapy, vaccine therapy, or investigational treatment) including radiotherapy for melanoma. Prior surgery for melanoma is allowed. 4. Taken an investigational drug within 28 days or 5 half-lives, whichever is longer, prior to start study treatment. 5. Current or expected use of a prohibited medication: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Other anti-cancer therapies</i> • <i>Other investigational drugs</i> • <i>Antiretroviral drugs</i> • <i>Herbal remedies (e.g., St. John's wort)</i> • <i>Drugs that are strong inhibitors or inducers of CYP3A and CYP2C8 may only be used under special circumstances (e.g. as a single use for a procedure) while treatment with study drug is interrupted as they may alter Tafinlar concentrations. Refer to the 'Summary of Product Characteristics (SmPC) for the most current list.</i> 6. Known immediate or delayed hypersensitivity reaction or idiosyncrasy
--	--

	<p>to drugs chemically related to the study treatments, their excipients, and/or dimethyl sulfoxide.</p> <p>7. Known human immunodeficiency virus (HIV) infection.</p> <p>8. History of another malignancy, including melanoma or a concurrent malignancy except as noted below. Patients who previously had Stage III melanoma or any malignancy with confirmed activating RAS mutation at any time are not eligible.</p> <p>Exceptions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Patients with a history of any malignancy that is disease-free for at least 5 years are eligible except those with confirmed activating RAS mutations</i> • <i>Patients with a history of completely resected non-melanoma skin cancer (e.g., basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma) are eligible irrespective of the time since the resection</i> • <i>Patients with successfully treated in situ carcinoma are eligible</i> • <i>Patients presenting with multiple primary melanomas are eligible only if the lesions were concurrent. Patients who had concurrent multiple primary melanomas that were “distant” are eligible provided each lesion was considered local disease or resectable regional disease.</i> <p>9. A history or evidence of cardiovascular risk including any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>A QT interval corrected for heart rate using the Bazett’s formula (QTcB) \geq 480 msec</i> • <i>A history or evidence of current clinically significant uncontrolled arrhythmias</i> • <i>A history of acute coronary syndromes (including myocardial infarction or unstable angina), coronary angioplasty, or stenting within 6 months prior to treatment start</i> • <i>A history or evidence of current \geq Class II congestive heart failure as defined by the New York Heart Association guidelines</i> • <i>Patients with intra-cardiac defibrillators</i> • <i>Abnormal cardiac valve morphology (\geq grade 2) documented by echocardiogram (patients with grade 1 abnormalities [i.e., mild regurgitation/stenosis] could be entered). Patients with moderate valvular thickening should not be entered in the study.</i> • <i>Treatment-refractory hypertension defined as a blood pressure of systolic >140 mm Hg and/or diastolic > 90 mm Hg which cannot be controlled by anti-hypertensive therapy</i> <p>10. A history or current evidence/risk of retinal vein occlusion (RVO) or central serous retinopathy (CSR) including:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presence of predisposing factors to RVO or CSR (e.g., uncontrolled glaucoma or ocular hypertension, uncontrolled hypertension, uncontrolled diabetes mellitus, or a history of hyperviscosity or hypercoagulability syndromes); or - Visible retinal pathology as assessed by ophthalmic examination that is considered a risk factor for RVO or CSR such as: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Evidence of new optic disc cupping</i> • <i>Evidence of new visual field defects on automated perimetry</i> • <i>Intraocular pressure >21 mm Hg as measured by tonography</i> • <i>History of clinically significant or active interstitial lung disease or pneumonitis.</i> • <i>Any serious or unstable pre-existing medical conditions (aside from malignancy exceptions specified above), psychiatric disorders, or other</i>
--	--

	<p><i>conditions that, in the opinion of the Investigator, could interfere with the patient's safety, obtaining informed consent, or compliance with study procedures.</i></p> <ol style="list-style-type: none">11. History of clinically significant or active interstitial lung disease or pneumonitis.12. Any serious or unstable pre-existing medical conditions (aside from malignancy exceptions specified above), psychiatric disorders, or other conditions that, in the opinion of the physician, could interfere with the patient's safety, obtaining informed consent, or compliance with study procedures.13. Pregnant or nursing females. <p>The requesting physician must introduce an individual request to Novartis for every patient he wishes to include in the program. The request will be reviewed and approved or rejected by the responsible Novartis physician within 5 working days after a complete request is received. The medication will be delivered to the hospital pharmacy within 2 working days after approval of the request.</p>
--	--

Duration of the program	<p>Tafinlar and Mekinist will be provided free of charge by Novartis Pharma on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the Medical Need Program until the product will be commercially available in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner. The recommended adjuvant treatment period is 12 months.</p> <p>Novartis Pharma can end this program at any time. Inclusion in this program will end when drug reimbursement is obtained or when Novartis Pharma decides to discontinue this program in case of reimbursement refusal for this indication or in the light of newly emerged scientific data. Patients who are included in this program until that time and do not meet reimbursement criteria or in case when drug reimbursement is not obtained will be further treated with Tafinlar and Mekinist according to the protocol. The recommended adjuvant treatment period is 12 months and Novartis Pharma will provide medication for a maximal treatment period of 12 months per patient. The treating physician can also decide according to his clinical judgment to discontinue treatment, if the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment. The patient can also decide at any time to end her/his participation.</p>
Conditions of distribution	The medication will be delivered to the hospital pharmacy within 2 working days after approval of the request.
Responsible of the program	<p>Responsible for the program Dr Eric Strobbe Therapeutic Area Head Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 2 246 16 11 Eric.strobbe@novartis.com</p> <p>Responsible physician for this program Dr. Jan D'Haeyer, MD Medical Director Novartis Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 jan.dhaeyer@novartis.com</p> <p>Persons available for questions Dr Eric Strobbe - Therapeutic Area Head Oncology Phone: +32 2 246 16 11 Eric.strobbe@novartis.com</p> <p>and Marie Feyen Medical Advisor Oncology Phone: +32 478 77 22 51 Marie.feyen@novartis.com Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde</p>

Modalities for the disposal	Any unused medication needs to be returned to Novartis Pharma or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need program. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Medical Need program can only be used for that particular patient.
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>To ensure patient safety, every AE, regardless of causality assessment, occurring after the patient has provided informed consent and until 30 days after the patient has stopped program participation must be reported to Novartis after learning of its occurrence within the timeframe appropriate for the program.</p> <p>Every SAE must be reported to Novartis within 24 hours of learning of its occurrence.</p> <p>Any AEs or SAEs experienced after this 30 day period should only be reported to Novartis if the treating physician suspects a causal relationship to Tafinlar and/or Mekinist.</p> <p>In the COMBI-AD trial, adverse events of any grade that occurred in at least 35% of the patients in either group were:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pyrexia (63% in the combination group; 11% in the placebo group) - Fatigue (47% and 28%, respectively) - Nausea (40% and 20%) - Headache (39% and 24%) - Chills (37% and 4%) <p>Adverse events were mostly grade 1 or 2 in severity.</p> <p>The most common grade 3 or 4 adverse events ($\geq 5\%$ of the patients in either group) were:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pyrexia (5% in the combination group; less than 1% in the placebo group) - Hypertension (6% and 2%, respectively) <p>Serious adverse events occurred in 155 patients (36%) in the combination-therapy group and in 44 patients (10%) in the placebo group. One fatal serious adverse event (pneumonia) was reported in the combination-therapy group. This event was not considered to be related to study treatment. The safety profile of Tafinlar plus Mekinist was consistent with that observed with the combination in patients with metastatic melanoma.</p>

Nom du médicament	Tafinlar et Mekinist
Nom de la substance active	Dabrafenib (DRB436) Tramétinib (TMT212)
Indication et conditions d'utilisation	<p>Programme Médical d'Urgence avec Tafinlar + Mekinist chez les patients atteints d'un mélanome de stade III exprimant la mutation BRAF V600 et qui présentent un risque élevé de rechute après chirurgie complète.</p> <p>Le Tafinlar sera fourni sous forme de capsules de 50 mg et de 75 mg. Le Mekinist sera fourni sous forme de comprimés pelliculés à 0,5 mg et à 2 mg.</p> <p>La dose recommandée de Tafinlar est de 150 mg, 2 fois par jour. La dose recommandée de Mekinist est de 2 mg, 1 fois par jour. La durée recommandée du traitement est 12 mois.</p> <p>Les deux traitements doivent être administrés le matin à peu près à la même heure tous les jours. La deuxième dose de Tafinlar (150 mg) doit être administrée, environ 12 heures après la dose matinale. Le Tafinlar et le Mekinist doivent être pris par voie orale avec environ 200 ml d'eau, à jeun, soit 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Les patients doivent s'abstenir d'ingérer des aliments ou des boissons contenant du pamplemousse ou du jus de pamplemousse, des oranges de Séville ou des pomélos dans les 24 heures précédant la première dose de Tafinlar jusqu'à la fin du traitement.</p> <p>Une modification de la dose de Tafinlar et/ou Mekinist est recommandée en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle.</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p>Critères d'inclusion:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Les patients doivent avoir été clairement et complètement informés par le médecin et avoir signé le formulaire de consentement, ce avant le début du traitement. 2. Le patient est un adulte de ≥ 18 ans au moment du consentement. 3. <u>Mélanome cutané avec mutation BRAF V600, à haut risque confirmé histologiquement [de stade IIIA (métastases au niveau des ganglions lymphatiques > 1 mm), IIIB ou IIIC (selon v7 des recommandations de classification de l'AJCC)] et entièrement résectué.</u> Les patients qui présentent une récurrence initiale résectable au niveau des ganglions lymphatiques après un diagnostic de mélanome de stade I ou II sont éligibles. Les patients présentant un mélanome d'origine primaire inconnu ne sont pas éligibles. 4. Le patient doit avoir été rendu indemne de maladie par chirurgie au plus tard 12 semaines avant le début du traitement de l'étude. 5. Le patient doit avoir récupéré d'une chirurgie définitive (p. ex. pas d'infection de plaie non contrôlée ni de drains à demeure). 6. Patient capable d'avaler et de garder les médicaments pris par voie orale et ne présentant aucune anomalie gastro-intestinale cliniquement significative susceptible d'altérer l'absorption, telle qu'un syndrome de malabsorption ou une résection majeure de l'estomac ou de l'intestin.

7. Le patient doit avoir obtenu un indice 0-1 sur l'échelle de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
8. Le patient présente une fonction organique adéquate, définie par l'ensemble des valeurs biologiques suivantes :
 - Numération absolue des neutrophiles $\geq 1.2 \times 10^9/L$
 - Hémoglobine $\geq 9 \text{ g/dL}$
 - Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$
 - Temps de prothrombine (TP)/ rapport international normalisé (INR) et temps de céphaline activée (TCA) $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ (les sujets sous traitement anticoagulant peuvent être autorisés à participer avec un INR établi dans l'intervalle thérapeutique avant le début du traitement)
 - Albumine $\geq 2.5 \text{ g/dL}$
 - Bilirubine totale $\leq 1.5 \times \text{LSN}$ (Limite supérieure de la normale)
 - Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$
 - Créatinine sérique $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ (si la créatinine sérique est $> 1,5 \text{ mg/dl}$, calculer la clairance de la créatinine au moyen de la formule standard de Cockcroft- Gault. La clairance de la créatinine doit être $\geq 50 \text{ ml/min}$ pour être éligible.)
 - Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\geq \text{LIN}$ (Limite inférieure de la normale) par échocardiogramme (des échocardiogrammes doivent être réalisés tout au long de l'étude).
9. Les patients doivent être capables de communiquer avec leur médecin et de se conformer aux exigences du programme.
10. Les femmes en âge de procréer doivent obtenir un résultat négatif à un test de grossesse sérique dans les 7 jours précédant la première dose du traitement de l'étude ; elles doivent également accepter d'utiliser une contraception efficace depuis 14 jours avant le début du traitement, pendant toute la période de traitement et pendant 4 mois suivant la dernière dose du traitement de l'étude.
11. Le patient n'est pas éligible pour une étude clinique avec le Tafinlar en combinaison avec Mekinist et/ou pour une étude clinique concernant l'indication prévue dans ce programme. *Pour avoir le dernier statut des études cliniques en cours de recrutement, les médecins sont invités à consulter le site internet www.clinicaltrials.gov.*
12. Le patient ne peut pas être traité de façon satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux recommandations cliniques, pour des raisons d'efficacité et/ou de sécurité.

Critères d'exclusion:

1. Mélanome muqueux ou oculaire connu ou présence de métastases en transit non résécables.
2. Preuve d'une maladie métastatique à distance lors de l'évaluation de screening.
3. Traitement anticancéreux antérieur (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie biologique, vaccin ou traitement expérimental), y compris radiothérapie pour mélanome. Une chirurgie antérieure pour le mélanome est autorisée.

4. Avoir pris un médicament expérimental dans un délai de 28 jours ou de 5 demi-vies, selon le délai le plus long, avant de commencer le traitement de l'étude.
5. Utilisation actuelle ou prévue d'un médicament interdit :
 - *Autres traitements anticancéreux*
 - *Autres médicaments expérimentaux*
 - *Médicaments antirétroviraux*
 - *Remèdes à base de plantes (p. ex. millepertuis)*
 - *Les médicaments qui sont des inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A et du CYP2C8 ne peuvent être utilisés que dans certaines circonstances particulières (p. ex. dans le cadre d'une utilisation unique pour une procédure), et nécessitent l'interruption du traitement par le médicament d'étude, car ces médicaments sont susceptibles de modifier les concentrations de Tafinlar. Pour obtenir la liste la plus récente de ces médicaments, se référer au Résumé des caractéristiques du produit (RCP).*
6. Avoir présenté une réaction d'hypersensibilité avérée, immédiate ou retardée, ou une idiosyncrasie avérée à des médicaments chimiquement apparentés aux traitements de l'étude, à leurs excipients et/ou au diméthylsulfoxyde.
7. Infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
8. Antécédents d'une autre tumeur maligne, y compris d'un mélanome ou d'une tumeur maligne concomitante, à l'exception des cas mentionnés ci-dessous. Les patients qui ont présenté un mélanome de stade III ou toute tumeur maligne porteuse d'une mutation RAS confirmée **à tout moment** ne sont pas éligibles.

Exceptions :

- *Les patients ayant des antécédents de **toute** tumeur maligne sans récurrence pendant au moins 5 ans sont éligibles, à l'exception de ceux qui présentent des tumeurs porteuses de mutations RAS confirmées.*
 - *Les patients ayant des antécédents d'un cancer de la peau de type non-mélanome entièrement résecqué (p. ex. carcinome basocellulaire, carcinome spinocellulaire) sont éligibles, quel que soit le délai écoulé depuis la résection.*
 - *Les patients ayant eu un carcinome in situ traité avec succès sont éligibles.*
 - *Les patients avec des antécédents de plusieurs mélanomes primaires sont éligibles uniquement si les lésions étaient concomitantes. Les patients avec des antécédents de plusieurs mélanomes primaires survenus dans des sites distants sont éligibles pour autant que chaque lésion ait été considérée comme une maladie locale ou comme une maladie régionale résecable.*
9. Antécédents ou preuves indiquant un risque cardiovasculaire, y compris un des éléments suivants :
 - *Intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Bazett (QTcB) \geq 480 msec*
 - *Antécédents ou preuves d'arythmies non contrôlées et cliniquement significatives*
 - *Antécédents de syndromes coronariens aigus (y compris infarctus du myocarde ou angor instable), d'angioplastie coronaire ou de pose d'une endoprothèse dans les 6 mois précédant le début du traitement*

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Antécédents ou preuves d'insuffisance cardiaque congestive ≥ classe II, selon la définition donnée dans les recommandations de la New York Heart Association</i> • <i>Patients porteurs de défibrillateurs cardiaques</i> • <i>Morphologie anormale de la valvule cardiaque (≥ grade 2), documentée par échocardiogramme (les patients présentant des anomalies de grade 1 [c.-à-d. régurgitation/sténose légère] peuvent être inclus). Les patients présentant un épaissement valvulaire modéré ne devraient pas être inclus dans l'étude.</i> • <i>Hypertension réfractaire au traitement, définie comme une pression artérielle systolique > 140 mm Hg et/ou diastolique > 90 mm Hg ne pouvant pas être contrôlée par un traitement antihypertenseur</i> <p>10. Antécédents ou preuves/risque actuels d'occlusion de la veine rétinienne (OVR) ou de rétinopathie séreuse centrale (RSC), y compris :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Présence d'une OVR ou d'une RSC ou facteurs prédisposants à ces affections (p. ex. glaucome non contrôlé ou hypertension oculaire, hypertension artérielle non contrôlée, diabète sucré non contrôlé ou antécédents de syndromes d'hyperviscosité ou d'hypercoagulabilité) ; ou</i> - <i>Pathologie rétinienne visible, évaluée par examen ophtalmologique, considérée comme étant un facteur de risque d'OVR ou de RSC, telle que :</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Preuves d'une nouvelle excavation du disque optique</i> • <i>Preuves de nouvelles anomalies du champ visuel sur périmètre automatisé</i> • <i>Pression intraoculaire > 21 mm Hg, mesurée par tonographie</i> • <i>Antécédents de pneumopathie interstitielle ou de pneumopathie inflammatoire cliniquement significative ou active</i> • <i>Toute affection médicale préexistante grave ou instable (hormis les exceptions concernant les tumeurs malignes précisées ci-dessus), tout trouble psychiatrique ou autre affection qui, de l'avis de l'investigateur, est susceptible de mettre en péril la sécurité du patient, l'obtention du consentement éclairé ou le respect des procédures de l'étude.</i> <p>11. Antécédents de pneumopathie interstitielle ou de pneumopathie inflammatoire cliniquement significative ou active</p> <p>12. Toute affection médicale préexistante grave ou instable (hormis les exceptions concernant les tumeurs malignes précisées ci-dessus), tout trouble psychiatrique ou autre affection qui, de l'avis de l'investigateur, est susceptible de mettre en péril la sécurité du patient, l'obtention du consentement éclairé ou le respect des procédures de l'étude.</p> <p>13. Femmes enceintes ou qui allaitent.</p> <p>Le médecin demandeur est tenu d'adresser une requête individuelle à Novartis pour chaque patient qu'il souhaite intégrer au programme. La requête sera examinée et approuvée ou rejetée par le médecin responsable de Novartis dans un délai de 5 jours ouvrés suivant la réception d'une requête complète. Les médicaments seront livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 2 jours ouvrés suivant l'approbation de la requête.</p>
--	---

Durée	<p>Le Tafinlar et Mekinist seront fournis gratuitement par Novartis Pharma, sur une base individuelle, selon les critères stipulés dans ce programme, depuis le démarrage du programme médical d'urgence jusqu'à ce que le produit soit disponible sur le marché en Belgique dans l'indication prévue ou, selon ce qui se produit en premier, jusqu'à ce que le patient, selon l'avis clinique du médecin, ne bénéficie plus de la poursuite du traitement. La période de traitement en adjuvant recommandée est 12 mois.</p> <p>Novartis Pharma peut mettre fin à ce programme à tout moment. L'inclusion dans ce programme prendra fin à l'obtention du remboursement du médicament ou lorsque Novartis Pharma décidera d'y mettre un terme, comme en cas de refus de remboursement pour cette indication ou à la lumière de nouvelles données scientifiques.</p> <p>Les patients inclus dans ce programme jusque-là et qui ne remplissent pas les critères de remboursement continueront à être traités par l'association Tafinlar-Mekinist conformément au protocole; il en sera de même en cas de non-obtention du remboursement. La période de traitement en adjuvant recommandée est de 12 mois. Novartis Pharma fournira des médicaments pour une période de traitement maximale de 12 mois par patient. Le médecin peut également décider, en s'appuyant sur son jugement clinique, d'interrompre le traitement plsi le patient n'en retire plus de bénéfices. Le patient peut également décider de cesser de participer à tout moment.</p>
Conditions de distribution	Les médicaments seront livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 2 jours ouvrés suivant l'approbation de la requête.
Responsables	<p>Responsable du programme Dr Eric Strobbe Therapeutic Area Head Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 2 246 16 11 Eric.strobbe@novartis.com</p> <p>Médecin responsable du programme Dr. Jan D'haeyer, MD Medical Director Novartis Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 jan.dhaeyer@novartis.com</p> <p>Personnes à contacter en cas de questions Dr Eric Strobbe - Therapeutic Area Head Oncology Tel: +32 2 246 16 11 Eric.strobbe@novartis.com et</p>

	<p>Marie Feyen - Medical Advisor Oncology Tel: +32 478 77 22 51 Marie.feyen@novartis.com Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde</p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament non utilisé doit être renvoyé à Novartis Pharma le plus rapidement possible après la sortie du patient du programme médical d'urgence. Les médicaments livrés suite à une demande pour un patient individuel dans le cadre d'un programme médical d'urgence doivent être exclusivement administrés au patient concerné.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Pour garantir la sécurité des patients, chaque évènement indésirable (EI), indépendamment de l'évaluation de la cause, qui se produit après la signature du consentement par le patient et jusqu'à 30 jours après que le patient a cessé de participer au programme, doit impérativement être signalé à Novartis dès prise de connaissance dans le délai prévu pour le programme. Chaque évènement indésirable grave (EIG) doit être signalé à Novartis dans les 24 heures suivant la découverte de sa survenue. Tout EI ou EIG s'étant manifesté après cette période de 30 jours ne doit être signalé à Novartis que si le médecin suspecte une relation de causalité avec Tafinlar et/ou Mekinist.</p> <p>Dans l'étude COMBI-AD, les événements indésirables de tout grade, s'étant manifestés chez au moins 35 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes, ont été les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pyrexie (63% dans le groupe combinaison; 11% dans le groupe placebo) - Fatigue (47% et 28%) - Nausées (40% et 20%) - Maux de tête (39% et 24%) - Des frissons (37% et 4%) <p>Les EI étaient, pour la plupart, de grade 1 ou 2.</p> <p>Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ($\geq 5\%$ dans l'un ou l'autre des groupes) ont été :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pyrexie (5% pour la combinaison; moins de 1% pour le groupe placebo) - Hypertension (respectivement 6% et 2%) <p>Des EIG sont survenus chez 155 patients (36%) dans le groupe combinaison et chez 44 patients (10%) dans le groupe placebo. Un évènement indésirable grave et mortel (pneumonie) a été signalé dans le groupe traitement combiné. Cet évènement n'a pas été considéré comme lié au traitement de l'étude. Le profil d'innocuité du Tafinlar en association avec le Mekinist était comparable avec celui observé avec l'association chez les patients atteints de mélanome métastatique.</p> <p>Pour plus d'information, veuillez consulter la notice du Tafinlar et Mekinist.</p>

Naam geneesmiddel	Tafinlar en Mekinist
Naam actieve substantie	Dabrafenib (DRB436) Trametinib (TMT212)
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Medisch Noodprogramma met Tafinlar + Mekinist voor de adjuvante behandeling van patiënten met stadium III melanoom dat positief is voor de BRAF V600 mutatie met een hoog risico op herval na complete chirurgische resectie.</p> <p>Tafinlar wordt geleverd als capsules van 50 mg en 75 mg. Mekinist wordt geleverd als 0,5 mg en 2 mg film omhulde tabletten.</p> <p>De aanbevolen dosis Tafinlar is 150 mg, twee keer per dag. De aanbevolen dosis Mekinist is 2 mg, één keer per dag. De aanbevolen behandelingsduur is 12 maanden.</p> <p>Beide middelen moeten elke ochtend op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De tweede dosis Tafinlar (150 mg) moet worden ingenomen, ongeveer 12 uur na de ochtenddosis. Tafinlar en Mekinist moeten oraal worden ingenomen met ongeveer 200 ml water onder nuchtere omstandigheden, ofwel 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd. Patiënten moeten binnen 24 uur voorafgaand aan de eerste dosis Tafinlar tot het einde van de behandeling geen eten of drinken innemen dat pompelmoes of pompelmoes sap, Sevilla sinaasappels of pomelo's bevat.</p> <p>Dosisaanpassingen van Tafinlar en Mekinist worden aanbevolen op basis van de individuele veiligheid en tolerantie.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Inclusie criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patiënten moeten vóór aanvang van de behandeling duidelijk en volledig zijn geïnformeerd door de arts en het toestemmingsformulier hebben ondertekend. 2. Patiënt is volwassen ≥ 18 jaar op het moment van de geïnformeerde toestemming 3. Volledig verwijderd, histologisch bevestigd <u>hoogrisico [stadium IIIA (metastasen in de lymfeklieren >1 mm), IIIB of IIIC (volgens de AJCC v7 staging richtlijnen)] <u>Braf V600-melanoom</u>. Patiënten met een initieel resecteerbaar recidief in de lymfeklieren na een diagnose van een stadium I- of II-melanoom komen in aanmerking. Patiënten met een onbekend primair melanoom komen niet in aanmerking.</u> 4. Mag niet langer dan 12 weken voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling chirurgisch van de ziekte zijn genezen. 5. Is hersteld van een definitieve operatie (heeft bijvoorbeeld geen ongecontroleerde wondinfecties of inwendige drains). 6. Kan orale geneesmiddelen doorslikken en binnenhouden en zonder enige klinisch significante gastro-intestinale afwijkingen die invloed op de absorptie kunnen hebben, zoals het malabsorptiesyndroom of majeure resectie van de maag of darmen. 7. Patiënt heeft een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van <u>0-1</u>

	<p>8. Patiënt heeft een toereikende orgaanfunctie zoals gedefinieerd aan de hand van volgende laboratoriumwaarden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Absoluut neutrofielenaantal $\geq 1.2 \times 10^9/L$</i> • <i>Hemoglobine ≥ 9 g/dL</i> • <i>Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$</i> • <i>protrombinetijd (PT)/ internationaal genormaliseerde ratio (INR) en partiële protrombinetijd (PTT) $\leq 1,5 \times ULN$ (proefpersonen die met antistollingsmiddelen worden behandeld, kunnen mogelijk deelnemen als ze een INR hebben dat voorafgaand aan de start van de behandeling is vastgesteld als zijnde binnen het therapeutische bereik)</i> • <i>Albumine ≥ 2.5 g/dL</i> • <i>Totaal bilirubine $\leq 1.5 \times ULN$ (bovengrens van normaalwaarde)</i> • <i>Aspartaat aminotransaminase (AST) and alanine aminotransaminase (ALT) $\leq 2.5 \times ULN$</i> • <i>Creatinine in serum $\leq 1,5$ mg/dl (als het creatininegehalte in serum $> 1,5$ mg/dl is, moet de creatinineklaring aan de hand van de standaard cockcroft-gault-formule worden berekend. De creatinineklaring moet ≥ 50 ml/min zijn om in aanmerking te komen.)</i> • <i>Linkerventrieklejectiefraction (LVEF) $\geq LLN$ (ondergrens van normaalwaarde) op basis van echocardiogram (gedurende het hele onderzoek moeten ECG's worden genomen)</i> <p>9. Patiënten moeten in staat zijn om met de arts te communiceren en de vereisten van het programma te kunnen naleven.</p> <p>10. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten binnen 7 dagen van de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling een negatieve zwangerschapstest met serum hebben en stemmen ermee in om vanaf 14 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling, gedurende de gehele behandelingsperiode en tot en met 4 maanden na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling effectieve anticonceptie te gebruiken.</p> <p>11. De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met tafinlar en mekinist en/of een lopende klinische studie in de voorziene indicatie van dit programma. <i>Om de nieuwste up-to-date status van rekruterende studies te hebben, kunnen artsen de website www.clinicaltrials.gov raadplegen.</i></p> <p>12. De patiënt kan niet op (voldoende) gunstige wijze worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, volgens de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid</p> <p>Exclusie criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gekend mucosaal of oculair melanoom of de aanwezigheid van inoperabele in-transit metastasen 2. Bewijs van metastasen op afstand bij screeningevaluatie. 3. Voorgaande anti-kankerbehandeling (chemotherapie, immunotherapie, biologische therapie, vaccin therapie, of onderzoeksbehandeling) inclusief radiotherapie voor melanoom. Voorgaande chirurgie voor melanoma is toegestaan. 4. Heeft binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van welke van de twee langer is, voorafgaand aan de start van de
--	---

	<p>onderzoeksbehandeling een experimenteel geneesmiddel ingenomen.</p> <p>5. Huidig of verwacht gebruik van een verboden geneesmiddel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Andere antikankerbehandelingen</i> • <i>Andere experimentele geneesmiddelen</i> • <i>Antiretrovirale geneesmiddelen</i> • <i>Geneesmiddelen op basis van kruiden (zoals sint-janskruid)</i> • <i>Geneesmiddelen die sterke CYP3A- en CYP2C8-remmers of -inductoren zijn, mogen alleen in speciale omstandigheden worden gebruikt (zoals eenmalig voor een procedure) terwijl de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel onderbroken is, aangezien deze de concentraties van Tafinlar kunnen veranderen. Raadpleeg de 'Samenvatting van de productkenmerken' voor de meest recente lijst.</i> <p>6. Een bekende onmiddellijke of vertraagde overgevoeligheidsreactie of idiosyncrasie op geneesmiddelen die chemisch verwant zijn aan de onderzoeksbehandelingen, hun hulpstoffen en/of op dimethylsulfoxide.</p> <p>7. Een bekende infectie met het humane immunodeficiëntievirus (HIV).</p> <p>8. Voorgeschiedenis van een andere maligniteit, met inbegrip van een melanoom of een gelijktijdige maligniteit, behalve voor zover hieronder beschreven. Patiënten die op enig moment eerder in hun leven een stadium III-melanoom of een maligniteit met een bevestigde activerende RAS-mutatie hebben gehad, komen niet in aanmerking.</p> <p>Uitzonderingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Patiënten met een voorgeschiedenis van eender welke maligniteit die ten minste 5 jaar ziektevrij zijn, komen in aanmerking, behalve patiënten met een bevestigde activerende RAS-mutatie</i> • <i>Patiënten met een voorgeschiedenis van volledig geresecteerde niet-melanoom huidkanker (zoals een basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom) komen in aanmerking, ongeacht hoeveel tijd er sinds de resectie is verstreken</i> • <i>Patiënten met een geslaagde behandeling van een in situ carcinoom komen in aanmerking</i> • <i>Patiënten die zich met verschillende primaire melanomen manifesteren, komen alleen in aanmerking als de laesies gelijktijdig zijn opgetreden. Patiënten die gelijktijdig meerdere primaire melanomen 'op afstand' hebben gehad, komen in aanmerking, mits elke laesie als een gelokaliseerde ziekte of een resecteerbare regionale ziekte werd beschouwd.</i> <p>9. Een anamnese of aanwijzingen van een cardiovasculair risico, met inbegrip van het volgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Een QT-interval, gecorrigeerd voor de hartfrequentie met behulp van de Bazett-formule (QRcB) ≥ 480 msec</i> • <i>Een voorgeschiedenis of aanwijzingen van huidige, klinisch significante ongecontroleerde hartritmestoornissen</i> • <i>Een voorgeschiedenis van acute coronaire syndromen (inclusief een myocardinfarct of instabiele angina pectoris), coronaire angioplastiek of plaatsing van een stent binnen 6 maanden voorafgaand aan de start van de behandeling</i> • <i>Een voorgeschiedenis of aanwijzingen van huidig congestief hartfalen \geq klasse II, zoals is gedefinieerd door de richtlijnen van de New York Heart Association (NYHA)</i> • <i>Patiënten met een intracardiale defibrillator</i> • <i>Afwijkende hartklepmorfologie (\geq klasse 2), gedocumenteerd met een echocardiogram (patiënten met afwijkingen van klasse 1 [zoals lichte</i>
--	---

	<p><i>regurgitatie/stenose] zouden kunnen deelnemen). Patiënten met matige verdikking van de hartkleppen zouden niet mogen deelnemen aan het onderzoek.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Behandelingsrefractaire hypertensie, gedefinieerd als een systolische bloeddruk van >140 mmHg en/of een diastolische bloeddruk van >90 mmHg die niet met antihypertensiva onder controle kan worden gebracht</i> <p>10. Een voorgeschiedenis of huidig bewijs van of kans op retinale veneuze occlusie (RVO) of centrale sereuze retinopathie (CSR), met inbegrip van:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aanwezigheid van predisponerende factoren van RVO of CSR (zoals ongecontroleerd(e) glaucoom of oculaire hypertensie, ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde diabetes mellitus of een voorgeschiedenis van het hyperviscositeits- of hypercoagulabiliteitssyndroom); of - Zichtbare retinale pathologie zoals vastgesteld op basis van een oogheelkundig onderzoek die als een risicofactor voor RVO of CSR wordt beschouwd, zoals: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aanwijzingen van nieuwe excavatie van de papil</i> • <i>Aanwijzingen van nieuwe gezichtsveldafwijkingen bij automatische perimetrie</i> • <i>Intra-oculaire druk >21 mmHg zoals gemeten tijdens tomografie</i> • <i>Anamnese van een klinisch significante of actieve interstitiële longziekte of pneumonitis.</i> • <i>Een ernstige of instabiele reeds bestaande medische aandoening (naast de hierboven vermelde maligne uitzonderingen), psychiatrische stoornissen of andere aandoeningen die, naar mening van de onderzoeker, een belemmering kunnen vormen voor de veiligheid van de patiënt, de verkrijging van zijn of haar geïnformeerde toestemming of de naleving van de onderzoeksprocedures door de patiënt.</i> <p>11. Voorgeschiedenis van een klinisch significante of actieve interstitiële longziekte of pneumonitis.</p> <p>12. Een ernstige of instabiele reeds bestaande medische aandoening (naast de hierboven vermelde maligne uitzonderingen), psychiatrische stoornissen of andere aandoeningen die, naar mening van de onderzoeker, een belemmering kunnen vormen voor de veiligheid van de patiënt, de verkrijging van zijn of haar geïnformeerde toestemming of de naleving van de onderzoeksprocedures door de patiënt.</p> <p>13. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.</p> <p>De aanvragende arts moet een individuele aanvraag bij Novartis indienen voor iedere patiënt die hij in het programma wil opnemen. De aanvraag wordt beoordeeld en goedgekeurd of afgewezen door de verantwoordelijke arts van Novartis binnen 7 werkdagen nadat een volledige aanvraag is ontvangen. De medicatie wordt geleverd aan de ziekenhuisapotheek binnen 2 werkdagen na goedkeuring van de aanvraag.</p>
--	---

Looptijd	<p>Tafinlar en Mekinist worden gratis verstrekt door Novartis Pharma op individuele patiëntenbasis volgens de criteria die staan vermeld in dit programma, vanaf de opzet van het medisch noodprogramma totdat het product in België commercieel beschikbaar wordt voor de voorziene indicatie of totdat, naar het klinische oordeel van de behandelende arts, de patiënt geen baat meer heeft bij voortzetting van de behandeling, wat zich het eerst voordoet. De aanbevolen duur voor de adjuvante behandeling bedraagt 12 maanden.</p> <p>Novartis Pharma kan dit programma op elk moment beëindigen. De inclusie in dit programma eindigt wanneer terugbetaling van het geneesmiddel is verkregen of wanneer Novartis Pharma beslist dit programma te beëindigen in geval van afwijzing van de terugbetaling voor deze indicatie of naar aanleiding van nieuwe wetenschappelijke gegevens.</p> <p>De patiënten die tot die tijd werden opgenomen in dit programma en niet voldoen aan de criteria voor terugbetaling of indien geen vergoeding voor het geneesmiddel wordt verkregen, zullen verder behandeld worden met Tafinlar en Mekinist volgens het protocol. De aanbevolen duur voor de adjuvante behandeling met Tafinlar + Mekinist bedraagt 12 maanden. Novartis Pharma zal medicatie verstrekken voor een maximale behandelingsperiode van 12 maanden per patiënt. De behandelende arts kan ook volgens zijn klinische oordeel beslissen de behandeling stop te zetten als de patiënt geen baat meer heeft bij een voortzetting van de behandeling. De patiënt kan ook te allen tijde beslissen zijn deelname te beëindigen.</p>
Distributievoorwaarden	De medicatie wordt geleverd aan de ziekenhuisapothek binnen 2 werkdagen na goedkeuring van de aanvraag.
Verantwoordelijke	<p>Verantwoordelijke voor het programma Dr Eric Strobbe Therapeutic Area Head Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 2 246 16 11 Eric.strobbe@novartis.com</p> <p>Verantwoordelijke arts voor het programma Dr. Jan D'Haeyer, MD Medical Director Novartis Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 jan.dhaeyer@novartis.com</p> <p>Contactpersoon in geval van vragen Dr Eric Strobbe - Therapeutic Area Head Oncology Phone: +32 2 246 16 11 Eric.strobbe@novartis.com en</p>

	<p>Marie Feyen Medical Advisor Oncology Tel: +32 478 77 22 51 Marie.feyen@novartis.com Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Alle ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk nadat de patiënt is gestopt met het medisch noodprogramma, worden teruggegeven aan Novartis Pharma. De medicatie die wordt verstrekt voor een individuele patiëntenaanvraag in het kader van een medisch noodprogramma, mag uitsluitend voor die bepaalde patiënt worden gebruikt.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Om de veiligheid van de patiënten te garanderen moet elke AE, ongeacht het oorzakelijk verband, die optreedt nadat de patiënte geïnformeerde toestemming heeft gegeven en tot 30 dagen nadat de patiënt zijn deelname aan het programma heeft beëindigd, na het vernemen van het optreden ervan, aan Novartis worden gerapporteerd binnen het voor het programma aangewezen tijdsbestek.</p> <p>Elke SAE moet binnen 24 uur na het vernemen van het optreden ervan aan Novartis worden gerapporteerd.</p> <p>Alle AE's of SAE's die worden ervaren na deze periode van 30 dagen, dienen alleen aan Novartis te worden gerapporteerd als de behandelende arts een oorzakelijk verband met Tafinlar en/of Mekinist vermoedt.</p> <p>In de COMBI-AD -studie waren bijwerkingen van alle graden die optraden bij ten minste 35% van de patiënten in één van beide groepen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pyrexie (63% voor de combinatie groep; 11% voor de placebo groep) - Vermoeidheid (resp 47% en 28%) - Misselijkheid (40% en 20%) - Hoofdpijn (39% en 24%) - Rillingen (37% en 4%) <p>Bijwerkingen waren meestal graad 1 of 2 in ernst.</p> <p>De meest voorkomende graad 3 en 4 nevenwerkingen (≥5% van de patiënten) waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pyrexie (5% in de combinatie groep; minder dan 1% in de placebo groep) - Hypertensie (6% en 2%) <p>Ernstige bijwerkingen traden op bij 155 patiënten (36%) in de combinatietherapie groep en bij 44 patiënten (10%) in de placebogroep. Eén fatale ernstige bijwerking (pneumonie) werd gemeld in de combinatietherapie groep. Deze gebeurtenis werd niet beschouwd als gerelateerd aan de onderzoeksbehandeling. Het veiligheidsprofiel van Tafinlar plus Mekinist was consistent met dat waargenomen met de combinatie bij patiënten met gemetastaseerd melanoom</p> <p>Voor meer informatie verwijzen wij naar de bijsluiter van Tafinlar en Mekinist.</p>