

Product Name	Tafinlar + Mekinist
Active substance	Dabrafenib + Trametinib
Indication and conditions of use	<p>Medical Need Program with Tafinlar + Mekinist for the treatment of the single indication BRAF V600 Activating Mutation-Positive advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</p> <p>The starting dose of the combination treatment is:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tafinlar, 150 mg, twice daily (BID)</li> <li>• Mekinist, 2.0 mg, once daily (QD)</li> </ul> <p>Dose modification of Tafinlar and Mekinist are recommended based on individual safety and tolerability</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <p>Patient will be eligible for this treatment plan if <b>ALL</b> of the following apply:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Provides signed and dated <u>informed consent</u>, with <u>age</u> at the time of consent <math>\geq 18</math> years. Patients must have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form before the start of the treatment.</li> <li>2. Has confirmed <u>BRAF V600 activating mutation-positive metastatic or advanced NSCLC</u>.</li> <li>3. The patient is not eligible for a <u>clinical trial</u> running with Tafinlar + Mekinist and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. In order to have the latest up-to-date status of recruiting clinical trials, the treating physicians can refer to the <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> website.</li> <li>4. The patient cannot be satisfactorily treated with the <u>approved and commercially available alternative treatments</u>, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. Patients with elevated PD-L1 expression should be informed of a possible treatment with an immunotherapy.</li> <li>5. Is able to swallow and retain <u>oral medication</u>.</li> <li>6. Does not require treatment with any <u>other anti-cancer medication</u> (except for whole brain radiation or brain radiosurgery) while on the MNP.</li> <li>7. For patients with active <u>brain metastases</u>: the patient does not require or is ineligible for immediate local treatment.</li> <li>8. Eastern Cooperative Oncology Group (<u>ECOG</u>) Performance Status of 0 to 3 (or equivalent) and is in stable clinical condition. <i>NOTE: patient in rapidly deteriorating clinical condition prior to start of therapy should not be considered for this program.</i></li> <li>9. Does not require treatment with <u>prohibited concomitant medications</u> (see protocol).</li> <li>10. Does not have any medical conditions or physical examination or clinical laboratory findings which, in the opinion of the treating physician, would put the patient at <u>high risk</u> for an adverse outcome.</li> <li>11. Patient must not have presence of <u>malignancy</u> other than NSCLC within 1 year of enrolment into this program or any malignancy with</li> </ol>

confirmed activating RAS mutation. Patient with a history of completely resected non-melanoma skin cancer or successfully treated in situ carcinoma is eligible.

*NOTE: Prospective RAS testing is not required. However, if the results of previous RAS testing are known, they must be used in assessing eligibility.*

12. If a female patient is of childbearing potential, she must have a serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin (HCG) pregnancy test performed within 14 days prior to starting Tafinlar and Mekinist treatment. Patients with a positive pregnancy test result are not eligible for MNP. Patients with a negative pregnancy test result must agree to use an effective contraception method as described below throughout the treatment period and for a total of 4 months following the last dose of treatment.

*Contraceptive Methods for Females of Childbearing Potential:*

- An intrauterine device with a documented failure rate of less than 1% per year
- Vasectomized partner who is sterile prior to the female patient's entry into the MNP program, and this male is the sole sexual partner for that female.
- Complete abstinence from sexual intercourse for 14 days prior to first dose of treatment, through the dosing period, and for at least 4 months after the last dose of treatment. Abstinence is only acceptable when in line with the preferred and usual lifestyle of the patient. Periodic abstinence (e.g. calendar, ovulation, symptothermal, post-ovulation methods, etc) and withdrawal are not acceptable methods of contraception.
- Double-barrier contraception: condom and occlusive cap (diaphragm or cervical/vault caps) with vaginal spermicidal agent (foam/gel/cream/suppository).

Note: Hormonal-based methods (e.g., oral contraceptives) are not permitted as contraception due to potential drug-drug interactions with Tafinlar.

*Females Not of Childbearing Potential:*

- Non-childbearing potential (i.e., physiologically incapable of becoming pregnant) is defined as any female who has had a documented hysterectomy, bilateral oophorectomy (ovariectomy), bilateral tubal ligation or tubal occlusion, or is postmenopausal.
- A practical definition accepts menopause after 1 year without menses with an appropriate clinical profile; e.g., age appropriate, >45 years in the absence of hormone replacement therapy (HRT). In questionable cases, the patient must have a follicle stimulating hormone (FSH) value >40 mIU/mL and an estradiol value <40 pg/mL (<140 pmol/L).
- Female patients determined not to be post-menopausal must use adequate contraception, as defined immediately above for females of childbearing potential.
- Female patients who are lactating must discontinue nursing

prior to the first dose of the program treatment and must refrain from nursing throughout the treatment period and for 4 months following the last dose of program treatment.

- If a patient becomes pregnant during the treatment period of the program, the treatments should be stopped immediately.

Exclusion criteria:

1. Female must not be pregnant or nursing (patient must discontinue nursing in order to enroll in the program).
2. Patients must not have any lab abnormalities or AE/SAEs greater than Grade 3 or 4
3. Concurrent treatment with other systemic anti-cancer therapies is not allowed, with the exception of whole brain radiation and brain radiosurgery. Patients who are currently being treated with another systemic anti-cancer therapy (e.g., chemotherapy, immune, biologic, or targeted therapy) must discontinue use prior to initiation of treatment with Mekinist and Tafinlar.

*NOTE: Radiation skin injury has been reported with concurrent use of Tafinlar and radiation. All AEs/SAEs related to WBRT (whole brain radiation) or brain radiosurgery are required to resolve to Grade 1 or less (CTCAE 4.0) prior to start of the MNP treatment.*

4. Patients must not have received prior therapy with a BRAF inhibitor other than Tafinlar.

*NOTE: Consideration may be given to those patients who have either (1) received prior BRAF therapy and there is disease progression in the CNS only or (2) discontinued prior BRAF therapy due to an adverse event that is not likely to recur in response to treatment with Tafinlar*

5. Patient must not have a known immediate or delayed hypersensitivity reaction or idiosyncrasy to drugs chemically related to Mekinist or Tafinlar, or excipients or to dimethyl sulfoxide (DMSO).
6. Patient must not have current evidence / risk of retinal vein occlusion (RVO)
7. Patient must not have current evidence of cardiovascular risk including any of the following:

- LVEF < LLN
- A QT interval corrected for heart rate using the Bazett's formula  $\geq 480$  msec;
- Clinically significant uncontrolled arrhythmias
- Acute coronary syndromes (including myocardial infarction and unstable angina).
- Congestive heart failure  $\geq$  Class II as defined by New York Heart Association (NYHA)

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 7 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>	<p>Tafinlar plus 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.</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.</p> <p>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 plus Mekinist according to the protocol and the regulatory environment. 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 his participation.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>The requesting physician must introduce an individual request to Novartis for every patient he wishes to include in the program.</p> <p>The request will be reviewed and approved or rejected by the responsible Novartis physician within 7 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>
<p>Responsible of the program</p>	<p><b>Responsible physician for the program</b> Novartis Pharma Dr. Jan D'haeyer, MD Medical Director Novartis Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 <a href="mailto:jan.dhaeyer@novartis.com">jan.dhaeyer@novartis.com</a></p> <p><b>Responsible of the program</b> Novartis Pharma Dr. Eric Strobbe, MD Therapeutic Area Head Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 <a href="mailto:eric.strobbe@novartis.com">eric.strobbe@novartis.com</a></p> <p><b>Contact person in case of questions</b> Novartis Pharma Karen Detournay Medical Advisor Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde</p>

	<p>Belgium          Tel: +32 (0)476 84 12 37          karen.detournay@novartis.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medication needs to be returned to Novartis Pharma 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.</p>
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<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>The most common adverse reactions (incidence <math>\geq 20\%</math>) for Tafinlar in combination with Mekinist were: pyrexia, nausea, diarrhoea, fatigue, chills, headache, vomiting, arthralgia, hypertension, rash and cough.</p> <p>Dose modification of Tafinlar and Mekinist are recommended based on individual safety and tolerability.</p> <p>For further information, we refer to the Smpc of Tafinlar and Mekinist.</p>

Nom du médicament	Tafinlar + Mekinist
Nom de la substance active	Dabrafenib + Trametinib
Indication et conditions d'utilisation	<p>Programme médical d'urgence avec le Tafinlar + Mekinist pour le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation BRAF V600</p> <p>La dose initiale pour la combinaison est:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tafinlar, 150 mg, deux fois par jour (BID)</li> <li>• Mekinist, 2.0 mg, une fois par jour (QD)</li> </ul> <p>Une modification de la dose de Tafinlar et 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><u>Critères d'inclusion :</u></p> <p>Le patient sera éligible pour ce programme si <b>TOUS</b> les critères suivants sont remplis :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le patient fournit un <u>consentement</u> signé et daté et est <u>âgé</u> de <math>\geq 18</math> ans au moment du consentement. Les patients doivent avoir reçu des informations claires et complètes de la part du médecin et doivent avoir signé le formulaire de consentement avant le début du traitement.</li> <li>2. Le patient a un <u>CBNPC métastatique ou avancé</u> porteur d'une mutation <u>BRAF V600</u> confirmée.</li> <li>3. Le patient n'est pas éligible pour une <u>étude clinique</u> avec Tafinlar + Mekinist ni/ou une étude clinique dans 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 <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>.</li> <li>4. La patiente ne peut pas être traitée de façon satisfaisante avec les <u>traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché</u>, conformément aux recommandations cliniques, pour des raisons d'efficacité et/ou de sécurité. Les patients présentant une expression PD-L1 élevée doivent être informés concernant un éventuel traitement avec une immunothérapie.</li> <li>5. Le patient est capable d'avaler et de garder <u>les médicaments pris par voie orale</u>.</li> <li>6. Le patient ne requiert aucun <u>autre traitement anti-cancéreux</u> (à l'exception d'une irradiation cérébrale totale ou d'une radiochirurgie cérébrale) pendant sa participation au programme médical d'urgence.</li> <li>7. Dans le cas des patients présentant des <u>métastases cérébrales</u> actives : le patient ne nécessite pas de traitement local immédiat, ou est inéligible à un tel traitement.</li> <li>8. Le patient a un indice de performance (<u>ECOG</u>) (Eastern Cooperative Oncology Group) entre 0 et 3 (ou équivalent) et présente un état clinique stable.</li> </ol> <p><i>REMARQUE : tout patient présentant une détérioration rapide de son état clinique avant le début du traitement ne pourra pas participer à ce programme.</i></p>

9. Ne requiert pas de traitement par des médicaments concomitants non autorisés (voir protocole).

10. Le patient ne présente aucune affection médicale ou résultat d'examen clinique ou d'analyses biologiques qui, selon l'avis du médecin, l'exposerait à un risque élevé d'issue défavorable.

11. Le patient ne doit avoir présenté aucune affection maligne autre que le CBNPC dans un délai de 1 an précédant son inclusion dans le présent programme, ni aucune affection maligne porteuse d'une mutation RAS confirmée. Les patients ayant des antécédents d'un cancer de la peau de type non-mélanome entièrement réséqué ou d'un carcinome in situ traité avec succès sont éligibles.

*REMARQUE : Le test de dépistage de la mutation RAS n'est pas requis. Toutefois, si les résultats d'un test RAS antérieur sont connus, ils doivent être utilisés pour évaluer l'éligibilité.*

12. Si une patiente est en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse sérique à base de gonadotrophine chorionique bêta humaine (HCG) dans les 14 jours précédant le début du traitement par Tafinlar et Mekinist. Les patientes qui ont un résultat de test de grossesse positif ne sont pas éligibles au programme médical d'urgence.

Les patientes qui ont un résultat de test de grossesse négatif doivent accepter d'utiliser une méthode contraceptive efficace, telle que décrite ci-dessous, pendant toute la période de traitement et pendant un total de 4 mois après la prise de la dernière dose du traitement.

*Méthodes contraceptives acceptables pour les femmes en mesure d'avoir des enfants :*

- Dispositif intra-utérin associé à un taux d'échec documenté inférieur à 1 % par an
- Partenaire vasectomisé qui est stérile avant l'inclusion de la patiente dans le présent programme médical d'urgence, ce partenaire étant l'unique partenaire sexuel de la patiente.
- Abstinence sexuelle totale pendant les 14 jours précédant la première dose du traitement, pendant toute la période de traitement et pendant au moins 4 mois suivant la dernière dose du traitement. L'abstinence n'est acceptable que si elle correspond au mode de vie préféré et habituel de la patiente. L'abstinence périodique (p. ex. méthodes du calendrier, de l'ovulation, méthode symptothermique, méthode de la post-ovulation, etc.) et le coït interrompu ne sont pas des méthodes de contraception acceptables.
- Contraception à double barrière : préservatif avec obturateur féminin (diaphragme ou cape/voûte cervicale), associés à un agent spermicide vaginal (mousse/gel/crème/suppositoire). Remarque : Les méthodes hormonales (p. ex. contraceptifs oraux) ne sont pas autorisées en tant que contraception en raison du risque d'interactions médicamenteuses avec le Tafinlar.

*Femmes non en mesure d'avoir des enfants :*

- « Non en mesure d'avoir des enfants » (c.-à-d.



physiologiquement incapable de tomber enceinte) est défini comme suit : toute femme ayant des antécédents documentés d'hystérectomie, d'ovariectomie bilatérale, de ligature bilatérale des trompes ou de procédure d'occlusion des trompes, ou qui est ménopausée.

- Une définition pratique accepte le statut de ménopause après une période d'au moins 1 an sans menstruations et lorsque la femme présente un profil clinique approprié, p. ex. un âge approprié, > 45 ans en l'absence d'hormonothérapie substitutive. Dans les cas douteux, la patiente doit présenter un taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH) > 40 mUI/ml et un taux d'estradiol < 40 pg/ml (< 140 pmol/l).
- Les patientes déterminées comme non ménopausées doivent utiliser une contraception appropriée, définie dans la rubrique précédente pour les femmes en mesure d'avoir des enfants.
- Les patientes qui allaitent doivent arrêter l'allaitement avant de prendre la première dose du traitement du programme et doivent s'abstenir d'allaiter pendant toute la période de traitement et pendant les 4 mois suivant la dernière dose du traitement de ce programme.
- Si une patiente tombe enceinte au cours de la période de traitement du programme, son traitement devra être immédiatement arrêté.

Critères d'exclusion :

1. La participante ne doit pas être enceinte ni allaiter (la patiente doit arrêter l'allaitement pour pouvoir être incluse dans le programme).
2. Les patients ne doivent pas présenter d'anomalies biologiques ni d'effet indésirable(EI)/effet indésirable grave (EIG) de grade supérieur à 3 ou 4.
3. Le traitement concomitant par d'autres agents anticancéreux systémiques n'est pas autorisé, à l'exception d'une irradiation cérébrale totale et d'une radiochirurgie cérébrale. Les patients qui sont actuellement traités par un autre traitement anticancéreux systémique (p. ex. chimiothérapie, immunothérapie, traitements biologique ou ciblé) doivent arrêter ce traitement avant d'entamer leur traitement par Mekinist et Tafinlar.

*REMARQUE : Des lésions cutanées dues à la radiothérapie ont été rapportées lors de l'utilisation concomitante de Tafinlar et d'une radiothérapie. Tous les EI/EIG liés à une irradiation cérébrale totale ou à une radiochirurgie cérébrale doivent être résolus vers un grade 1 ou moins (CTCAE 4.0) avant le début du traitement dans le cadre du programme médical d'urgence.*

4. Les patients ne doivent pas avoir reçu de traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF autre que le Tafinlar.

*REMARQUE : Peuvent être pris en considération, les patients qui, soit (1) ont reçu un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF et ont présenté une progression de la maladie au niveau du SNC uniquement, soit (2) ont arrêté un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF pour un événement indésirable non susceptible de réapparaître suite au*



	<p><i>traitement par Tafinlar.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Les patients ne doivent pas avoir présenté de réaction d'hypersensibilité, immédiate ou retardée, ou d'idiosyncrasie à des médicaments chimiquement apparentés au Mekinist ou au Tafinlar, aux excipients ou au diméthylsulfoxyde (DMSO).</li> <li>6. Les patients ne doivent présenter aucun signe actuel / risque d'occlusion de la veine rétinienne (OVR).</li> <li>7. Les patients ne doivent présenter aucun signe actuel de risque cardiovasculaire, y compris les éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FEVG &lt; limite inférieure de la normale</li> <li>○ Intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Bazett <math>\geq 480</math> msec</li> <li>○ Arythmies non contrôlées cliniquement significatives</li> <li>○ Syndromes coronariens aigus (y compris infarctus du myocarde et angor instable)</li> <li>○ Insuffisance cardiaque congestive <math>\geq</math> Classe II, selon la New York Heart Failure Association (NYHA)</li> </ul> </li> </ol> <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 7 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 d'usage compassionnel 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.</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 et à l'environnement réglementaire; il en sera de même en cas de non-obtention du remboursement. Le médecin peut également décider, en s'appuyant sur son jugement clinique, d'interrompre le traitement si le patient n'en retire plus de bénéfices. Le patient peut également décider de cesser de participer à tout moment.</p>
Conditions de distribution	<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 7 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>

<p>Responsable</p>	<p><b>Médecin responsable du programme</b>          Novartis Pharma          Dr. Jan D’haeyer, MD          Medical Director Novartis Oncology          Medialaan 40 bus 1          B-1800 Vilvoorde          Belgium          Tel: +32 (0)2 246 16 11  <a href="mailto:jan.dhaeyer@novartis.com">jan.dhaeyer@novartis.com</a></p> <p><b>Responsable du programme</b>          Novartis Pharma Dr. Eric Strobbe, MD          Therapeutic Area Head Oncology          Medialaan 40 bus 1          B-1800 Vilvoorde          Belgium          Tel: +32 (0)2 246 16 11  <a href="mailto:eric.strobbe@novartis.com">eric.strobbe@novartis.com</a></p> <p><b>Personne à contacter en cas de questions</b>          Novartis Pharma          Karen Detournay          Medical Advisor Oncology          Medialaan 40 bus 1          B-1800 Vilvoorde          Belgium          Tel: +32 (0)476 84 12 37  <a href="mailto:karen.detournay@novartis.com">karen.detournay@novartis.com</a></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 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 effet 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 le Tafinlar et/ou Mekinist.</p> <p>Les effets secondaires les plus fréquents (incidence <math>\geq</math> 20%) pour l’association Tafinlar + Mekinist étaient : pyrexie, nausée, diarrhée, fatigue, frissons, maux de tête, vomissements, douleurs articulaires, hypertension, éruption cutanée et toux.</p>

Une modification de la dose de Tafenlar et Mekinist est recommandée en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle.

Pour plus d'information, veuillez consulter la notice du Tafenlar et Mekinist.

Naam geneesmiddel	Tafinlar + Mekinist
Naam actieve substantie	Dabrafenib + Trametinib
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Medisch Noodprogramma met Tafinlar + Mekinist voor de behandeling van patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker met een BRAF V600-mutatie</p> <p>De startdosis van de combinatiebehandeling is:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tafinlar, 150 mg, twee keer per dag (BID)</li> <li>• Mekinist, 2.0 mg, één keer per dag (QD)</li> </ul> <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><u>Inclusiecriteria:</u></p> <p>Patiënten die in aanmerking komen voor inclusie in dit behandelingsplan moeten voldoen aan alle volgende criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patiënt heeft een <u>toestemmingsformulier</u> ondertekend en gedateerd, en is op het moment van de goedkeuring <math>\geq 18</math> jaar. Patiënten moeten vóór aanvang van de behandeling duidelijk en volledig zijn geïnformeerd door de behandelende arts en het toestemmingsformulier hebben ondertekend.</li> <li>2. <u>Patiënt heeft bevestigde BRAF V600 mutatiepositieve metastatische of gevorderde NSCLC.</u></li> <li>3. Patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende <u>klinische studie</u> met Tafinlar + Mekinist en/of een lopende klinische studie in de voorziene indicatie van dit programma. Om de nieuwste up-to-date status van rekruterende klinische studies te hebben, kunnen de artsen de website <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> raadplegen.</li> <li>4. De patiënte kan niet op voldoende wijze worden behandeld met de <u>goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen</u>, volgens de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid. Patiënten met een hoge PD-L1 expressie moeten ingelicht worden over een mogelijke behandeling met een immunotherapie.</li> <li>5. Patiënt is in staat om <u>orale medicatie</u> door te slikken en binnen te houden.</li> <li>6. Patiënt heeft tijdens het MNP geen behandeling met <u>andere anti-kankermedicatie</u> nodig (behalve voor bestraling van de gehele hersenen of radiochirurgie van de hersenen).</li> <li>7. Voor patiënten met actieve <u>hersenenmetastasen</u>: patiënt heeft geen onmiddellijke plaatselijke behandeling nodig of komt er niet voor in aanmerking.</li> <li>8. Patiënt heeft een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0 tot 3 (of gelijkwaardig) en is klinisch stabiel. <i>OPMERKING: patiënten van wie de klinische toestand vóór aanvang van de therapie snel achteruitgaat, komen niet in aanmerking voor dit programma.</i></li> <li>9. Patiënt heeft geen behandeling nodig met <u>medicatie die niet gelijktijdig</u></li> </ol>

met Tafinlar + Mekinist mag worden gebruikt (zie protocol).

10. Er zijn geen andere medische aandoeningen, bevindingen na lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumbevindingen waardoor de patiënt, naar de mening van de behandelende arts, een groot risico op een ongunstig resultaat loopt.

11. Patiënt mag gedurende 1 jaar vóór opname in dit programma geen andere maligniteit dan NSCLC of een maligniteit met bevestigde activerende RAS-mutatie vertonen. Patiënten met een voorgeschiedenis van volledig gereseceerde niet-melanoom huidkanker of met een geslaagde behandeling van een in-situcarcinoom, komen in aanmerking.

*OPMERKING: Prospectief testen op RAS is niet vereist. Als de resultaten van eerdere testen op RAS evenwel gekend zijn, moeten ze worden gebruikt bij de beoordeling of de patiënt in aanmerking komt.*

12. Als een vrouwelijke patiënt zwanger kan worden, moet binnen 14 dagen vóór aanvang van de behandeling met Tafinlar en Mekinist een zwangerschapstest op serum  $\beta$ -humaan choriongonadotrofine (HCG) worden uitgevoerd. Patiënten van wie het resultaat van de zwangerschapstest positief is, komen niet in aanmerking voor het programma. Patiënten van wie het resultaat van de zwangerschapstest negatief is, moeten ermee akkoord gaan om tijdens de volledige behandelingsperiode en gedurende in totaal 4 maanden na de laatste behandelingsdosis, een doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken, zoals hieronder wordt beschreven.

*Anticonceptiemethoden voor vrouwen die zwanger kunnen worden:*

- Een intra-uterien hulpmiddel met een gedocumenteerde kans op falen van minder dan 1% per jaar
- Een partner bij wie een vasectomie werd uitgevoerd en die steriel is vóór de start van de vrouwelijke patiënt in het toegangsprogramma, en die de enige seksuele partner is van die vrouw.
- Complete onthouding van seksuele betrekkingen gedurende 14 dagen vóór de eerste dosis van de behandeling, gedurende de volledige periode waarin medicatie wordt toegediend en gedurende minstens 4 maanden na de laatste behandelingsdosis. Onthouding kan alleen worden aanvaard als die overeenstemt met de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. de kalender-, ovulatie-, sympto-thermale en postovulatiemethode enz.) en coitus interruptus zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.
- Dubbele barrière-anticonceptie: condoom en afsluitingskapje (diafragma of pessarium) met vaginaal zaaddodend middel (schuim/gel/film/zetpil).

Opmerking: Op hormonen gebaseerde methoden (bijv. orale voorbehoedmiddelen) zijn niet toegelaten als anticonceptie omwille van mogelijke interacties met Tafinlar.

*Vrouwen die niet zwanger kunnen worden:*

- Vrouwen die niet zwanger kunnen worden (d.w.z. fysiologisch

niet in staat om zwanger te worden), zijn vrouwen die een gedocumenteerde hysterectomie, bilaterale oöforectomie (ovariëctomie), bilaterale tubaligatie of tubaocclusie hebben ondergaan of zich in postmenopauzale toestand bevinden.

- In de praktijk wordt de term menopauze gebruikt na 1 jaar zonder menstruatie en een passend klinisch profiel; bijv. juiste leeftijd, >45 jaar bij afwezigheid van hormoonvervangings therapie (HRT). Bij twijfelgevallen moet de patiënt voor het follikelstimulerend hormoon (FSH) een waarde van >40 mIU/ml hebben en voor oestradiol een waarde van <40 pg/ml (<140 pmol/l).
- Vrouwelijke patiënten bij wie is vastgesteld dat ze niet postmenopauzaal zijn, moeten adequate anticonceptie gebruiken, zoals hierboven is beschreven voor vrouwen die zwanger kunnen worden.
- Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven moeten daar vóór de eerste behandelingsdosis van het programma mee stoppen en mogen gedurende de volledige behandelingsperiode en gedurende 4 maanden na de laatste dosis van het programma geen borstvoeding geven.
- Als een patiënte tijdens de behandelingsperiode van het programma zwanger wordt, moeten de behandelingen onmiddellijk worden gestopt.

Exclusiecriteria:

1. Vrouwen mogen niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven (patiënt moet stoppen met borstvoeding geven om te worden opgenomen in het programma).
2. Patiënten mogen geen laboratoriumafwijkingen of AE's/SAE's hoger dan graad 3 of 4 hebben.
3. Gelijktijdige behandeling met andere systemische anti-kankertherapieën is niet toegelaten, met uitzondering van bestraling van de gehele hersenen en radiochirurgie van de hersenen. Patiënten die momenteel worden behandeld met een andere systemische anti-kankertherapie (bijv. chemotherapie, immunotherapie, biologische of gerichte therapie) moeten die vóór aanvang van de behandeling met Mekinist en Tafinlar stopzetten.

*OPMERKING: Er is melding gemaakt van huidletsels door straling bij gelijktijdig gebruik van Tafinlar en straling. Alle (ernstige) bijwerkingen in verband met bestraling van de gehele hersenen (WBRT) of radiochirurgie van de hersenen moeten zijn teruggekeerd tot Graad 1 of minder (CTCAE 4.0) vóór aanvang van de MNP-behandeling.*

4. Patiënten mogen geen eerdere therapie met een andere BRAF-remmer dan Tafinlar hebben gekregen.

*OPMERKING: Patiënten die (1) eerdere BRAF-therapie hebben gekregen en bij wie enkel in het CZS ziekteprogressie te zien is of (2) eerdere BRAF-therapie hebben stopgezet omwille van een bijwerking die waarschijnlijk niet opnieuw zal optreden bij een behandeling met Tafinlar, kunnen in overweging worden genomen.*

	<p>5. Patiënten mogen geen gekende onmiddellijke of vertraagde overgevoeligheidsreactie of idiosyncrasie hebben op geneesmiddelen die chemisch verwant zijn aan Mekinist of Tafinlar, of hun hulpstoffen of op dimethylsulfoxide (DMSO).</p> <p>6. Patiënten mogen momenteel geen tekenen hebben van netvliesaderocclusie (RVO) en hiervoor ook geen risico vertonen.</p> <p>7. Patiënten mogen momenteel geen tekenen hebben van een cardiovasculair risico, met inbegrip van het volgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>LVEF &lt; LLN</i></li> <li>○ <i>Een QT-interval, gecorrigeerd voor de hartfrequentie met behulp van de Bazett-formule <math>\geq 480</math> msec;</i></li> <li>○ <i>Klinisch significante ongecontroleerde hartritmestoornissen;</i></li> <li>○ <i>Acute coronaire syndromen (inclusief myocardinfarct en onstabiele angina);</i></li> <li>○ <i>Congestief hartfalen <math>\geq</math> klasse II, zoals is gedefinieerd door de New York Heart Association (NYHA).</i></li> </ul> <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 ziekenhuisapothek binnen 2 werkdagen na goedkeuring van de aanvraag.</p>
Looptijd	<p>Tafinlar plus 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.</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 plus Mekinist volgens het protocol en de regelgevende omgeving. 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	<p>De aanvragende arts moet een individuele aanvraag bij Novartis indienen voor iedere patiënt die hij in het programma wil opnemen.</p> <p>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 ziekenhuisapothek binnen 2 werkdagen na goedkeuring van de aanvraag.</p>



<p>Verantwoordelijke</p>	<p><b>Verantwoordelijke arts voor het programma</b>          Novartis Pharma          Dr. Jan D'haeyer, MD          Medical Director Novartis Oncology          Medialaan 40 bus 1          B-1800 Vilvoorde          Belgium          Tel: +32 (0)2 246 16 11  <a href="mailto:jan.dhaeyer@novartis.com">jan.dhaeyer@novartis.com</a></p> <p><b>Verantwoordelijke voor het programma</b>          Novartis Pharma Dr. Eric Strobbe, MD          Therapeutic Area Head Oncology          Medialaan 40 bus 1          B-1800 Vilvoorde          Belgium          Tel: +32 (0)2 246 16 11  <a href="mailto:eric.strobbe@novartis.com">eric.strobbe@novartis.com</a></p> <p><b>Contactpersoon in geval van vragen</b>          Novartis Pharma          Karen Detournay          Medical Advisor Oncology          Medialaan 40 bus 1          B-1800 Vilvoorde          Belgium          Tel: +32 (0)476 84 12 37  <a href="mailto:karen.detournay@novartis.com">karen.detournay@novartis.com</a></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 patiënt geïnformeerde toestemming heeft gegeven en tot 30 dagen nadat de patiënt haar 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>De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie <math>\geq</math> 20%) voor Tafinlar in combinatie met Mekinist zijn: pyrexie, misselijkheid, diarree, vermoeidheid, rillingen, hoofdpijn, braken, gewrichtspijnen, hypertensie, huiduitslag en hoesten.</p>

Dosisaanpassingen van Tafinlar en Mekinist worden aanbevolen op basis van de individuele veiligheid en tolerantie.

Voor meer informatie verwijzen wij naar de bijsluiter van Tafinlar en Mekinist.