

Tafinlar 50mg and 75mg, hard capsules :הנדון:
טפינלר 50מ"ג ו 75מ"ג, כמוסות קשות

התכשירים שבנדון רשומים בישראל להתוויות הבאות:

-Dabrafenib as monotherapy or in combination with trametinib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.

-Non-small cell lung cancer (NSCLC):

Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation.

-Adjuvant treatment of melanoma:

Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with Stage III melanoma with BRAF V600 mutation, following complete resection.

-BRAF V600E Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Anaplastic Thyroid Cancer

TAFINLAR is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of patients with locally advanced or metastatic anaplastic thyroid cancer (ATC) with BRAF V600E mutation and with no satisfactory locoregional treatment options

המרכיב הפעיל: (as mesilate) Dabrafenib

ברצוננו להודיעכם על רישום התוויה נוספת Anaplastic Thyroid Cancer (ATC) ועל עדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשירים בנדון.

(מידע שהתווסף מודגש בקו תחתון, מידע שנמחק – מסומן בקו חוצה, החמרות-מודגשות בצהוב)

עדכונים בעלון לרופא:

• תוספת התוויה (פרק 4.1 Therapeutic Indications):

Anaplastic Thyroid Cancer (ATC)

Dabrafenib is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of patients with locally advanced or metastatic anaplastic thyroid cancer (ATC) with BRAF V600E mutation and with no satisfactory locoregional treatment options [see section 4.2].

• עדכון פרק 4.2 Posology and method of administration:

....

Before taking dabrafenib, patients must have confirmation of tumour BRAF V600 mutation using a validated test. In ATC, confirm the presence of BRAF V600E mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with dabrafenib and trametinib (see section 5.1).

The efficacy and safety of dabrafenib have not been established in patients with wild-type BRAF melanoma, or wild-type BRAF NSCLC or wild-type BRAF ATC. therefore dDabrafenib should not be

Novartis Israel Ltd.36 Shaham St., Kiryat Matalon, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

נוברטיס ישראל בע"מ.

רח' שחם 36 קריית מטלון פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230

used in patients with wild-type BRAF melanoma, or wild-type BRAF NSCLC or wild-type BRAF ATC (see sections 4.4 and 5.1).

....

Duration of treatment

Treatment should continue until the patient no longer derives benefit or the development of unacceptable toxicity (see Table 2). In the adjuvant melanoma setting, patients should be treated for a period of 12 months unless there is disease recurrence or unacceptable toxicity.
In ATC, treatment should continue until disease recurrence or unacceptable toxicity

....

• עדכון פרק :4.4 Special warnings and precautions for use

....

~~Trametinib in combination with dabrafenib in patients with brain metastases~~

~~The safety and efficacy of the combination of dabrafenib and trametinib has not been evaluated in patients with a BRAF V600 mutation-positive melanoma which has metastasised to the brain.~~

....

Haemorrhage

Haemorrhagic events, including major haemorrhagic and fatal haemorrhages, have occurred in patients taking the combination of dabrafenib with trametinib ~~in the unresectable or metastatic melanoma Phase III studies and NSCLC Phase II study~~ (see section 4.8). Please refer to the trametinib Prescribing Information (see section 4.4) for additional information (~~see section 4.4~~).

....

Severe cutaneous adverse reactions

Cases of severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including Stevens-Johnson syndrome, and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), which can be life-threatening or fatal, have been reported during treatment with dabrafenib/trametinib combination therapy. Before initiating treatment, patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions. If signs and symptoms suggestive of SCARs appear, dabrafenib and trametinib should be withdrawn.

• עדכון פרק :4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

Women of childbearing potential must use effective methods of contraception during therapy and for at least 2 4 weeks following discontinuation of dabrafenib and at least 16 weeks ~~4 months~~ following the last dose of trametinib when given in combination with dabrafenib. Dabrafenib may decrease the efficacy of oral or any systemic hormonal contraceptives and an effective alternative method of contraception, ~~such as a barrier method~~, should be used (see section 4.5).

....

• עדכון פרק :4.8 Undesirable effects

Novartis Israel Ltd.

36 Shaham St., Kiryat Matalon, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

נוברטיס ישראל בע"מ.

רח' שחם 36 קריית מטלון פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230

Summary of the safety profile

The safety of dabrafenib monotherapy is based on the integrated safety population from five clinical trials, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220, and BRF112680, which included 578 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma treated with dabrafenib 150 mg twice daily. The most common adverse reactions (incidence $\geq 15\%$) reported with dabrafenib were hyperkeratosis, headache, pyrexia, arthralgia, fatigue, nausea, papilloma, alopecia, rash and vomiting.

....

The most common adverse reactions (incidence $\geq 20\%$) for dabrafenib in combination with trametinib were: pyrexia, fatigue, nausea, chills, headache, diarrhoea, vomiting, arthralgia and, rash and cough.

The safety of dabrafenib when administered with trametinib was evaluated in a nine-cohort, multicenter, non-randomized, open-label study in patients with rare cancers with the BRAF V600E mutation, including locally advanced or metastatic ATC (Study BRF117019). At the time of the safety analysis, a total of 100 patients were enrolled in the trial, 16 of whom were enrolled in the ATC cohort. The primary safety population included all patients who received at least one dose of dabrafenib or trametinib. Patients received dabrafenib 150 mg orally twice daily and trametinib 2 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

Among these 100 patients, 46 (46%) were exposed to dabrafenib and trametinib for > 6 months and 23 (23%) were exposed to dabrafenib and trametinib for ≥ 1 year. The median age was 59.5 years (range: 18 to 85); 62% were male; 85% were White; and 31% had baseline ECOG performance status 0 and 59% had ECOG performance status 1.

The adverse reaction profile among all patients and among patients in the ATC cohort was similar to that observed in other approved indications.

....

Table 3 Adverse reactions reported in the integrated safety population of dabrafenib monotherapy in the studies BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220, and BRF112680 (n=578)

....

Table 4 Adverse reactions reported in the integrated safety population of dabrafenib in combination with trametinib in the studies MEK115306, MEK116513a, BRF113928, and BRF115532 (n=1076)

Skin and subcutaneous disorders: Not known: Stevens-Johnson syndrome, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Dermatitis exfoliative generalised

....

Dabrafenib in combination with trametinib in patients with brain metastases

The safety and efficacy of the combination of dabrafenib and trametinib have been evaluated in a multi-cohort, open-label, Phase II study in patients with BRAF V600 mutant melanoma with brain metastases. The safety profile observed in these patients appears to be consistent with the integrated safety profile of the combination.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

(<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>). (<https://sideeffects.health.gov.il>).

....

• עדכון פרק 5.1 Pharmacodynamic properties

Patients with brain metastases

The efficacy and safety of dabrafenib in combination with trametinib in patients with BRAF mutant-positive melanoma that has metastasised to the brain was studied in a non-randomised, open-label, multicentre, Phase II study (COMBI-MB study). A total of 125 patients were enrolled into four cohorts:

- Cohort A: patients with BRAFV600E mutant melanoma with asymptomatic brain metastases without prior local brain-directed therapy and ECOG performance status of 0 or 1.
- Cohort B: patients with BRAFV600E mutant melanoma with asymptomatic brain metastases with prior local brain-directed therapy and ECOG performance status of 0 or 1.
- Cohort C: patients with BRAFV600D/K/R mutant melanoma with asymptomatic brain metastases, with or without prior local brain-directed therapy and ECOG performance status of 0 or 1.
- Cohort D: patients with BRAFV600D/E/K/R mutant melanoma with symptomatic brain metastases, with or without prior local brain-directed therapy and ECOG performance status of 0 or 1 or 2.

The primary endpoint of the study was intracranial response in Cohort A, defined as the percentage of patients with a confirmed intracranial response assessed by the investigator using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1. Intracranial response assessed by the investigator in Cohorts B, C and D were secondary endpoints of the study. Due to small sample size reflected by wide 95% CIs, the results in Cohorts B, C, and D should be interpreted with caution. Efficacy results are summarised in Table 8.

Novartis Israel Ltd.

36 Shaham St., Kiryat Matalon, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

נוברטיס ישראל בע"מ.

רח' שחם 36 קריית מטלון פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230

Table 8 Efficacy data by investigator assessment from COMBI-MB study

Endpoints/ assessment	All treated patients population			
	Cohort A N=76	Cohort B N=16	Cohort C N=16	Cohort D N=17
Intracranial response rate, % (95 % CI)	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	59% (32.9, 81.6)
Duration of intracranial response, median, months (95% CI)	6.5 (4.9, 8.6)	7.3 (3.6, 12.6)	8.3 (1.3, 15.0)	4.5 (2.8, 5.9)
Overall response rate, % (95% CI)	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	65% (38.3, 85.8)
Progression-free survival, median, months (95% CI)	5.7 (5.3, 7.3)	7.2 (4.7, 14.6)	3.7 (1.7, 6.5)	5.5 (3.7, 11.6)
Overall survival, median, months (95% CI)	10.8 (8.7, 17.9)	24.3 (7.9, NR)	10.1 (4.6, 17.6)	11.5 (6.8, 22.4)

CI = Confidence Interval

NR = Not reached

....

Anaplastic Thyroid Cancer (ATC)

The safety and efficacy of dabrafenib administered with trametinib was evaluated in Study BRF117019 (NCT02034110), an activity estimating, nine-cohort, multi-center, non-randomized, open-label trial in patients with rare cancers with the BRAF V600E mutation, including locally advanced, unresectable, or metastatic anaplastic thyroid cancer (ATC) with no standard locoregional treatment options. Trial BRF117019 excluded patients who could not swallow or retain the medication; who received prior treatment with BRAF or MEK inhibitors; with symptomatic or untreated CNS metastases; or who had airway obstruction.

Patients received dabrafenib 150 mg twice daily and trametinib 2 mg once daily. The major efficacy outcome measure was overall response rate (ORR) per RECIST v1.1 as assessed by independent review committee (IRC) and duration of response (DOR).

At the time of efficacy analysis, 23 patients were evaluable for response in the ATC cohort. Three additional patients were enrolled; however, there was insufficient time to assess response of these patients. Among the 26 patients enrolled, the median age was 70 years (range 49-85); 50% were male, 50% White, 46% Asian; 100% had ECOG performance status of 0 or 1; and 54% had a prior history of differentiated thyroid cancer. Prior anti-cancer treatments included surgery (92%), external beam radiotherapy (81%), and systemic therapy (54%).

Efficacy results are summarized in Table 14.

Novartis Israel Ltd.

36 Shaham St., Kiryat Matalon, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

נוברטיס ישראל בע"מ.

רח' שחם 36 קריית מטלון פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230

Table 14. Efficacy Results in the ATC Cohort Based on Independent Review of Study BRF117019

ATC Cohort Population (evaluable for response)	n = 23
Objective Response Rate (ORR)	
ORR (95% CI) ^a	61% (39%, 80%)
Complete Response Rate	4%
Partial Response Rate	57%
Duration of Response (DOR)	
% with DOR ≥6 months	64%

^aCI = Confidence interval

....

עדכונים בעלון לצרכן:

- תוספת התוויה (פרק 1.למה מיועדת התרופה):

....

טפינלר בשילוב עם טרמטיניב מיועדת לטיפול בסוג של סרטן בלוטת התריס הנקרא סרטן בלוטת התריס מסוג אנפלסטי (Anaplastic Thyroid Cancer [ATC]) הנושא מוטציה בגן BRAF (BRAF V600E mutation) אשר התפשט לחלקים אחרים בגוף או שנמצא במקום אחד ובמצב מתקדם, ולאחר שלא הושגו תוצאות משביעות רצון מאפשרויות טיפול מקומיות.

בשלושת בשגי סוגי הסרטן יש שינוי מסוים (מוטציה) בגן הנקרא BRAF במיקום ה- V600.

....

- עדכון פרק 2.לפני השימוש בתרופה:

יש להשתמש בטפינלר רק לטיפול במלנומות, בסרטן ריאה מסוג של תאים לא קטנים ובסרטן בלוטת התריס מסוג אנפלסטי (ATC) עם מוטציה ה- BRAF.

....

סבלת מסוג שונה של סרטן שאינו מלנומה או סרטן ריאה מסוג של תאים לא קטנים (NSCLC) או סרטן בלוטת התריס מסוג אנפלסטי (ATC), משום שאתה עלול להיות בסיכון גבוה יותר לפתח סוגי סרטן עוריים אחרים וסוגי סרטן שאינם עוריים במשך נטילת טפינלר.

....

תגובות עוריות חמורות

תגובות עוריות חמורות דווחו באנשים שנטלים טפינלר בשילוב עם טרמטיניב. ספר לרופא מיד אם אתה מבחין בשינויים כלשהם בעור שלך (ראה בסעיף 4 תסמינים שעליך לשים לב אליהם)

! הריון, הנקה ופוריות

....

אם את אישה המסוגלת להרות עלייך להשתמש באמצעי מניעה אמין למניעת הריון בזמן שאת לוקחת טפינלר ובמשך לפחות 2 4 שבועות אחרי שהפסקת לקחת אותה ולמשך לפחות 16 שבועות 4-חודשים אחרי המנה האחרונה של טרמטיניב, כאשר ניתנת בשילוב עם טפינלר.

תרופות למניעת הריון המכילות הורמונים (כגון גלולות, זריקות או מדבקות) עלולות לא לפעול באותה היעילות בזמן שאת לוקחת טפינלר או טיפול משולב (טפינלר בנוסף לטרמטיניב). עלייך להשתמש באמצעי **יעיל** אמין נוסף למניעת הריון, כגון אמצעי מניעה חום (לדוגמא קונדום), כך שלא תכנסי להריון בזמן שאת לוקחת תרופה זו. התייעצי עם הרופא או הרוקח שלך.

• **עדכון פרק 4. תופעות לוואי:**

תופעות לוואי אפשריות במטופלים הנוטלים טפינלר כטיפול יחיד

....

שינויים בעור שלך

אם אתה מבחין בשינויים כלשהם בעור שלך בזמן נטילת תרופה זו, פנה בבקשה לרופא או לרוקח שלך בהקדם האפשרי.

תגובות עוריות חמורות דווחו באנשים שנוטלים טפינלר בשילוב עם טרמטיניב (שכיחות אינה ידועה). אם אתה מבחין באחד מהבאים:

• **כתמים אדמדמים על העור מעוגלים או בצורת מטרה, עם שלפוחיות מרכזיות. קילוף העור. כיב בפה, בגרון, באף, באברי המין ובעיניים. פריחות עוריות חמורות אלו יכולות להופיע לאחר חום ותסמינים דמויי שפעת. (Stevens-Johnson syndrome)**

• **פריחה נרחבת, חום והגדלה של בלוטות לימפה. (DRESS-syndrome or drug hypersensitivity syndrome).**

הפסק להשתמש בתרופה וגם לקבלת עזרה רפואית מיד

...

בעיות עיניים

מטופלים הנוטלים טפינלר לבדה או בשילוב עם טרמטיניב עלולים באופן לא שכיח (10-1 משתמשים מתוך 1,000), לפתח בעיות עיניים הנקראות דלקת הענביה (uveitis), שעלולה לפגוע בראייה שלך אם אינה מטופלת. **מצב זה עלול לקרות באופן שכיח (10-1 משתמשים מתוך 100) במטופלים הנוטלים טפינלר בשילוב עם טרמטיניב.**

....

תופעות הלוואי האחרות שאתה עלול להבחין בהן כאשר אתה לוקח טפינלר בשילוב עם טרמטיניב הן אלו:

....

תופעות לוואי בשכיחות לא ידועה (לא ניתן להעריך שכיחות מהנתונים הקיימים)

- **דלקת בשריר הלב (myocarditis) שעלולה לגרום לקוצר נשימה, חום, דפיקות לב וכאב בחזה.**
- **עור מודלק, קשקשי (exfoliative dermatitis)**

העלונים לרופא ולצרכן כוללים שינויי עריכה / שינויים נוספים שאינם החמרות.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום

בברכה,

ילנה גיטלין
רוקחת ממונה

Novartis Israel Ltd.

36 Shaham St., Kiryat Matalon, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

נוברטיס ישראל בע"מ.

רח' שהם 36 קריית מטלון פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230