

**Mekinist 0.5 and 2mg, film-coated tablets** :הנדון  
**מקיניסט 0.5 מ"ג ו 2 מ"ג, טבליות מצופות**

התכשירים שבנדון רשומים בישראל להתוויות הבאות:

- Trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation. Trametinib monotherapy has not demonstrated clinical activity in patients who have progressed on a prior BRAF inhibitor therapy.
- Non-small cell lung cancer (NSCLC)  
Trametinib in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation.

המרכיב הפעיל: Trametinib ( as dimethyl sulfoxide )

**ברצוננו להודיעכם על רישום התוויה נוספת (NSCLC) Non-small cell lung cancer ועל עדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשירים בנדון.****עדכונים בעלון לרופא:**

- תוספת התוויה (בפרק 4.1 Therapeutic Indications):

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

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

- תוספת תופעת לוואי (פרק 4.8 Undesirable effects):

Skin and subcutaneous disorders: Common: Photosensitivity reaction

- תוספת מידע על התוויה החדשה (פרק 5.1 Pharmacodynamic properties):

Non-small cell lung cancer*Study BRF113928*

The efficacy and safety of trametinib in combination with dabrafenib was studied in a Phase II, three-cohort, multicentre, non-randomised and open-label study in which patients with stage IV BRAF V600E mutant NSCLC were enrolled. The primary endpoint was ORR using the 'Response Evaluation Criteria In Solid Tumors' (RECIST 1.1) assessed by the investigator. Secondary endpoints included DoR, PFS, OS, safety and population

pharmacokinetics. ORR, DoR and PFS were also assessed by an Independent Review Committee (IRC) as a sensitivity analysis.

Cohorts were enrolled sequentially:

- Cohort A: Monotherapy (dabrafenib 150 mg twice daily), 84 patients enrolled. 78 patients had previous systemic treatment for their metastatic disease.
- Cohort B: Combination therapy (dabrafenib 150 mg twice daily and trametinib 2 mg once daily), 59 patients enrolled. 57 patients had 1-3 lines of previous systemic treatment for their metastatic disease. 2 patients had no previous systemic treatment and were included in the analysis for patients enrolled in Cohort C.
- Cohort C: Combination therapy (dabrafenib 150 mg twice daily and trametinib 2 mg once daily), 34 patients. All patients received study medication as first-line treatment for metastatic disease.

Among the total of 93 patients who were enrolled in the combination therapy cohorts B and C, most patients were Caucasian (>90%), and similar female versus male (54% versus 46%), with a median age of 64 years in second line or higher patients and 68 years in the first line patients. Most patients (94%) enrolled in the combination therapy treated cohorts had an ECOG performance status of 0 or 1. 26 (28%) had never smoked. The majority of patients had a non-squamous histology. In the previously treated population, 38 patients (67%) had one line of systemic anti-cancer therapy for metastatic disease.

For the primary endpoint of investigator-assessed ORR, the ORR in the first line population was 61.1% (95% CI, 43.5%, 76.9%) and in the previously treated population was 66.7% (95% CI, 52.9%, 78.6%). These met the statistical significance to reject the null hypothesis that the ORR of dabrafenib in combination with trametinib for this NSCLC population was less than or equal to 30%. The ORR results assessed by IRC were consistent with the investigator assessment. The response was durable with median DoR in the previously treated population reaching 9.8 months (95% CI, 6.9, 16.0) by investigator assessment. In the first line population, 68% of patients had not progressed after 9 months. The median DoR and PFS were not yet estimable (Table 10).

**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 10 Summary of efficacy in the combination treatment cohorts based on investigator and independent radiology review

Endpoint	Analysis	Combination 1 <sup>st</sup> Line N=36 <sup>1</sup>	Combination 2 <sup>nd</sup> Line Plus N=57 <sup>1</sup>
Overall confirmed response n (%) (95% CI)	By Investigator	22 (61.1%) (43.5, 76.9)	38 (66.7%) (52.9, 78.6)
	By IRC	22 (61.1%) (43.5, 76.9)	36 (63.2%) (49.3, 75.6)
Median DoR Months (95% CI)	By Investigator	NE <sup>2</sup> (8.3, NE)	9.8 (6.9, 16.0)
	By IRC	NE (6.9, NE)	12.6 (5.8, NE)
Median PFS Months (95% CI)	By Investigator	- <sup>3</sup>	10.2 (6.9, 16.7)
	By IRC	- <sup>3</sup>	8.6 (5.2, 16.8)
Median OS Months (95% CI)	-	24.6 (11.7, NE) <sup>4</sup>	18.2 (14.3, NE)

<sup>1</sup> Data cut-off: 8<sup>th</sup> August 2016  
<sup>2</sup> NE: Not Evaluable  
<sup>3</sup> Median PFS currently not estimable  
<sup>4</sup> Event rate for OS calculation was 28% and hence the defined median value still needs to mature

### עדכונים בעלון לצרכן:

מידע שהתווסף מודגש בקו תחתון, מידע שנמחק – מסומן בקו חוצה:

- תוספת התוויה לסעיף " למה מיועדת התרופה?" (פרק 1):

מקיניסט היא תרופה המכילה את החומר הפעיל טרמטיניב. היא משמשת כטיפול יחיד או כשילוב עם תרופה נוספת המכילה דבראפניב לטיפול במבוגרים בסוג של סרטן עור הנקרא מלנומה אשר התפשט לחלקים אחרים בגוף, או שלא ניתן להסירו על ידי ניתוח. מקיניסט בשילוב עם דבראפניב משמשת גם לטיפול בסוג של סרטן ריאה הנקרא סרטן ריאה מסוג של תאים לא קטנים (NSCLC).  
 בשני סוגי הסרטן יש שינוי מסוים (מוטציה) בגן הנקרא BRAF במיקום ה V600.  
 ○ אשר כולל שינוי מסוים (מוטציה) בגן הנקרא BRAF במיקום V600,  
 ○ אשר התפשט לחלקים אחרים בגוף, או שלא ניתן להסירו באמצעות ניתוח.  
 יתכן שהמוטציה הזו בגן היא שגרמה להתפתחות המלנומה הסרטן. התרופה שלך מכוונת כלפי חלבונים שנוצרו מן הגן המוטנטי הזה ומאטה או עוצרת את התפתחות הסרטן שלך.

- עדכון סעיף "הריון, הנקה ופוריות" (פרק 2):

עליך להשתמש באמצעי מניעה אמינים נוספים או אחרים כגון אמצעי מניעה חוסם (לדוגמא קונדום) כך שלא תכנסי להריון בזמן שאת לוקחת תרופה זו.

#### 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

• עדכון סעיף "כיצד לקחת את התרופה" ( פרק 3):

- יש לבלוע את הטבליה בשלמותה, עם כוס מים מלאה. הטבליות בעלות ציפוי ולכן אין ללעוס או לרסק את הטבליות.  
קח מקיניסט פעם ביום, על קיבה ריקה (לפחות שעה לפני ארוחה או שעתים אחרי ארוחה), המשמעות היא:
- לאחר נטילת מקיניסט, עליך להמתין לפחות שעה אחת לפני שתאכל, או
  - אחרי שתאכל, עליך להמתין לפחות שעתים לפני נטילת מקיניסט.
- במקרה של הקאה לאחר נטילת התרופה, אין לקחת מנה נוספת. קח את המנה הבאה שלך במועד הרגיל.

• תוספת תופעת הלוואי לפרק "תופעת לוואי" (פרק 4):

תופעות הלוואי שאתה עלול להבחין בהן כאשר אתה לוקח מקיניסט בשילוב עם דבראפניב:

.....

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להופיע ב- עד 1 מכל 10 אנשים): רגישות מוגברת של העור לשמש

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