

## Summarized Information\_English

Product Name	Selumetinib 10 mg and 25 mg capsules
Active substance	Selumetinib
Indication and conditions of use	<p>The Indication of selumetinib for compassionate use program (CUP) is for treatment of neurofibromatosis type 1 with symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas.</p> <p>Selumetinib will be supplied as capsules for oral administration as a twice-daily continuous dosing (approximately every 12 hours). Patients should be instructed to take the dose of selumetinib on an empty stomach (either no food or drink other than water for 2 hours before and 1 hour after dosing) with water only.</p> <p>Only those patients enrolled in this CUP may receive selumetinib and only authorised site staff may dispense selumetinib. The selumetinib provided for this program will be used only as directed in the protocol and for each specific patient.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>Each patient must meet all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria for this program. Under no circumstances can there be exceptions to this rule.</p> <p><b><u>Inclusion Criteria</u></b></p> <p>For inclusion in the program, patients must fulfil the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Is suffering from a serious or potentially life threatening disease or condition</li> <li>2. Successful treatment cannot be achieved with an alternative medicinal product licensed and reimbursed (if applicable according to local legislation) for the concerned indication of the CUP</li> <li>3. Diagnosis of NF1 with symptomatic, inoperable PN.</li> <li>4. Presence of inoperable PN is defined as a PN that cannot be surgically completely removed without risk for substantial morbidity.</li> <li>5. Patients are required to have significant morbidity related to the target PN (i.e head and neck PN that could compromise the airway or great vessels; paraspinal PN that could cause myelopathy; brachial or lumbar plexus PN that could cause nerve compression and loss of function; PN that could result in major deformity, eg, orbital PN, or are significantly disfiguring; PN of the extremity that cause limb hypertrophy or loss of function; painful PN) or other significant morbidities related to the target PN.</li> <li>6. Patients aged <math>\geq 3</math> years and <math>\leq 18</math> years and a BSA <math>\geq 0.55</math> m<sup>2</sup> who are able to swallow whole capsules. (approx. length 15.4 mm, diameter 5.4 mm). A swallow assessment must be performed before requesting drug.</li> <li>7. Normal cardiac function defined as normal left ventricular ejection fraction (as assessed by echocardiogram [ECHO], multigated acquisition [MUGA] or cardiac magnetic resonance imaging [MRI] modalities) as per institutional normal and absence of prior heart disease.</li> <li>8. Adequate blood pressure as defined in line with local practice.</li> </ol>

9. Provision of a signed informed consent prior to any protocol specific procedures.
10. For female patients of childbearing potential, have evidence of a post-menopausal status, or a negative urinary or serum pregnancy test.
11. The patient is not eligible for an accessible clinical trial running with selumetinib and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.

**Exclusion Criteria**

Patients should not enter the program if any of the following exclusion criteria are fulfilled:

1. Unresolved chronic toxicity  $\geq$  CTCAE Grade 2 from previous therapy.
2. Patients eligible for any ongoing clinical trials with selumetinib in the indication in question.
3. Ophthalmological conditions: Current or past history of retinal pigment epithelial detachment (RPED)/central serous retinopathy (CSR) or retinal vein occlusion intraocular pressure (IOP) should not be  $> 21$  mmHg for adults or outside the range of normal for children or uncontrolled glaucoma (irrespective of IOP).
4. Evidence of an optic glioma, malignant glioma, malignant peripheral nerve sheath tumour, or other cancer requiring treatment with chemotherapy or radiation therapy.
5. Male or female patients of reproductive potential and, as judged by the treating physician, are not employing an effective method of birth control. (See Section 5.4.4 for further details).
6. Female patients who are breast-feeding.
7. Have evidence of any other significant clinical disorder or laboratory finding that, as judged by the treating physician, makes it undesirable for the patient to participate in the early access program.
8. Have any evidence of a severe or uncontrolled systemic disease (e.g. unstable or uncompensated respiratory, cardiac, hepatic, or renal disease, active infection (including hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus [HIV]), active bleeding diatheses or renal transplant.
9. Have refractory nausea and vomiting, chronic gastrointestinal diseases (eg, inflammatory bowel disease), or significant bowel resection that would adversely affect the absorption / bioavailability of the orally administered early access program medication.

**Handling of the Request:**

The treating physician(s) requesting early access to selumetinib must be properly licensed and qualified to administer selumetinib. The treating physician must agree with the following:

- Use the product only for the specific patient.
- Meet the country-specific legal and regulatory requirements related to providing an IMP under early access.
- Follow AstraZeneca requirements applicable to patient confidentiality, data privacy, medical criteria, safety reporting, drug supply handling and use, protection of intellectual property, confidential information and publication rules.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obtain signed informed consent from the potential patient or their legal representative before any program-specific procedures are performed.</li> </ul>
Duration of the program	<p>There is no maximum duration for selumetinib treatment within this early access program.</p> <p>Patients may continue to receive selumetinib as long as they continue to show clinical benefit, as judged by the treating physician, and in the absence of unacceptable toxicity.</p> <p>Once patients have been discontinued from treatment, other available treatment options will be at the discretion of the treating physician.</p> <p>Program will continue until date of reimbursement and commercialisation of the product in this indication.</p>
Conditions of distribution	<p>Requests will be made to Responsible Physician by the treating physician. The treating physician must submit a PAF, with the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Specific request for selumetinib</li> <li>Confirmation that patient is suffering from NF1 with symptomatic, inoperable PN, supported by details of the patient's diagnosis</li> <li>Confirmation the patient is able to travel to the treatment clinic site routinely for monitoring and follow up as required</li> </ul> <p>The CUP vendor managing the program will assign a unique identifier to each patient request. If a patient withdraws from participating in the program, then the patient's enrolment code cannot be re-used.</p> <p>The treating physician completes and submits a Patient Access Form to <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a>. Selumetinib will only be made available to the treating physician if the advice of the Responsible Physician is positive. The Responsible Physician should provide his approval in a timely manner, preferably within 3 working days of receiving the written request from the treating physician.</p> <p>The initiation and conduct of the treatment with selumetinib for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician.</p> <p>Only those patients enrolled in this CUP may receive selumetinib and only authorised site staff may dispense selumetinib. The selumetinib provided for this program will be used only as directed in the protocol and for each specific patient.</p> <p>Selumetinib must be kept in a secure place under appropriate storage conditions. The label on the bottles specifies the appropriate storage. The treating physician or designee must confirm appropriate temperature conditions have been maintained during transit for all selumetinib capsules received.</p> <p>Any discrepancies must be reported and resolved before the selumetinib capsules are used.</p>

Responsible of the program	<p>AstraZeneca AB, 151 85, Södertälje, Sweden</p> <p>Local contact:  AstraZeneca NV/SA  +32 (0)2 370 48 11</p> <p>For questions related to the drug supply:  Clinigen Group Customer Services  Tel: +32 2 200 86 79  Fax: +32 2 200 86 80  managedaccess@clinigengroup.com</p>
Modalities for the disposal	<p>The treating physician, institution, or head of the medical institution (where applicable) is responsible for selumetinib accountability, reconciliation, and record maintenance (i.e., receipt, reconciliation and final disposition records). The program personnel at the site will account for all treatments dispensed to and returned from the patient and for appropriate destruction. The site is required to maintain documentation of the delivery and destruction of selumetinib.</p>
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>The treating physician or other site personnel must report all AEs, including SAEs and ADRs, to the appropriate AstraZeneca representative through the completion and submission of the AstraZeneca AE Report Form: If any SAE occurs in the timeframe mentioned above, then the treating physician or other site personnel must inform the appropriate AstraZeneca representatives within one day i.e., immediately but no later than 24 hours of when he or she becomes aware of it.</p> <p>The designated AstraZeneca representative will work with the treating physician to ensure that all the necessary information is provided to the AstraZeneca Patient Safety data entry site within 1 calendar day of initial receipt for fatal and life-threatening events and within 5 calendar days of initial receipt for all other SAEs.</p> <p>For fatal or life-threatening AEs where important or relevant information is missing, active follow-up is undertaken immediately. The treating physician or other site personnel must inform AstraZeneca representatives of any follow-up information on a previously reported SAE within one calendar day, i.e., immediately but no later than 24 hours of when he or she becomes aware of it. The AstraZeneca representative will advise the treating physician/site personnel how to proceed.</p> <p>The reference document for definition of expectedness / listedness is the IB for the AstraZeneca drug selumetinib.</p> <p>The safety profile of selumetinib 25 mg/m<sup>2</sup> twice daily (BID) in SPRINT Phase II Stratum 1, is consistent with the well-characterised safety profile of selumetinib (20 to 30 mg/m<sup>2</sup> BID) and with the known safety profile in the MEK drug class. These safety findings are supported by data from 347 adult patients with cancer who received selumetinib 75 mg BID.</p>

- Overall the safety profile for selumetinib as treatment for paediatric patients aged 3 to 18 years and above with NF1 and symptomatic, inoperable PN, including commonly reported events is considered manageable, acceptable and well-tolerated.
- Overall, the type of adverse events (AEs) reported were consistent with the safety profile for the MEK inhibitor class of drugs. The safety profile of selumetinib with respect to the frequency and Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) severity of AEs in the SPRINT Phase II Stratum 1 paediatric population was consistent to that observed in the adult populations.
- The majority of AEs reported with selumetinib were manageable with either selumetinib dose modifications and/or supportive therapy. Most resolved during the course of the study and generally did not affect the ability of patients to remain on treatment for long periods of time.
- The frequently observed AEs (> 45%) that characterise the selumetinib safety profile (acneiform rashes, gastrointestinal events [diarrhoea, nausea and vomiting], paronychia, and pyrexia, aspartate transaminase (AST) increased, and fatigue/asthenia) did not generally lead to discontinuation of selumetinib in paediatric patients.
- Considering the prolonged duration of exposure, the incidence of treatment-related SAEs (12.0%) and treatment-related permanent discontinuation of selumetinib treatment (12.0%) in SPRINT Phase II Stratum 1, with similar incidences seen in the paediatric pool, supports a well-tolerated safety profile. No deaths were reported on this study.
- Adverse events of CTCAE Grade  $\geq 3$ , by PT ( $\geq 5\%$ ) in SPRINT Phase II Stratum 1 were diarrhoea, hypoxia, pyrexia, blood creatinine phosphokinase (CPK) increased, paronychia, vomiting, and weight increased. A similar profile was seen in the paediatric pool.
- The adverse events of special interest (AESIs) noted in the paediatric pool are consistent with those seen in the adult monotherapy pool. No new significant safety concerns were identified.
- No evidence of the retinal events of central serous retinopathy/retinal pigment epithelial detachment or retinal vein occlusion, or events suggestive of physeal dysplasia associated with selumetinib have been identified in the context of considerable duration of exposure in paediatric patients.
- The majority of the causally attributed AEs appear to occur in the first year of selumetinib treatment. The safety profile of selumetinib does not appear to significantly worsen over time. Paediatric-specific AE management guidelines are in place to ensure consistency in AE management. Long-term safety will be continually assessed as part of routine pharmacovigilance.

## Informations résumées\_Français

Nom du médicament	Sélumétinib gélules 10 mg et 25 mg
Nom de la substance active	Sélumétinib
Indication et conditions d'utilisation	<p>L'indication du sélumétinib dans le cadre du programme d'usage compassionnel est le traitement de la neurofibromatose de type 1 avec neurofibromes plexiformes symptomatiques et inopérables.</p> <p>Le sélumétinib sera fourni sous forme de gélules pour administration continue par voie orale deux fois par jour (environ toutes les 12 heures). Les patients doivent être informés de prendre la dose de sélumétinib à jeun (sans nourriture ni boisson autre que l'eau pendant 2 heures avant et 1 heure après l'administration) avec de l'eau uniquement.</p> <p>Seuls les patients enrôlés dans ce CUP peuvent recevoir du sélumétinib et seul le personnel autorisé du site peut distribuer du sélumétinib. Le sélumétinib fourni dans le cadre de ce programme sera utilisé uniquement comme indiqué dans le protocole et pour chaque patient spécifique.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p>Le(s) patient(s) participant à ce programme doivent satisfaire à toutes les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Souffrir d'une maladie ou pathologie grave ou potentiellement mortelle</li> <li>• Ne pas avoir accès à un traitement alternatif comparable ou satisfaisant (c'est-à-dire qu'un traitement comparable ou satisfaisant n'est pas disponible ou n'existe pas)</li> <li>• Satisfaire à tous les autres critères cliniques pertinents pour l'accès précoce au produit expérimental</li> </ul> <p>Chaque patient doit répondre à tous les critères d'inclusion et à aucun des critères d'exclusion de ce programme. En aucun cas, il ne peut y avoir d'exceptions à cette règle.</p> <p><b><u>Critères d'inclusion</u></b></p> <p>Pour être inclus dans le programme, les patients doivent répondre aux critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Souffrir d'une maladie ou pathologie grave ou potentiellement mortelle</li> <li>2. Ne pas pouvoir être traité de façon satisfaisante avec un autre médicament approuvé et remboursé (si d'application selon la législation locale) dans l'indication du CUP.</li> <li>3. Diagnostic de NF1 avec NP symptomatiques inopérables.</li> <li>4. Un NP inopérable désigne un NP qui ne peut pas être complètement enlevé chirurgicalement sans risque de morbidité substantielle.</li> <li>5. Les patients doivent avoir une morbidité significative liée aux NP cibles (c.-à-d. NP de la tête et du cou pouvant compromettre les voies respiratoires ou les gros vaisseaux ; NP paraspinaux pouvant causer une myélopathie ; NP du plexus brachial ou lombaire pouvant entraîner une compression nerveuse et une perte de fonction ; NP pouvant entraîner une déformation majeure, par exemple, NP orbitaires, ou qui sont significativement défigurants ; NP de l'extrémité causant une hypertrophie des membres ou une perte de fonction ; NP douloureux) ou d'autres morbidités importantes liées aux NP cibles.</li> </ol>

6. Patients âgés de  $\geq 3$  ans et  $\leq 18$  ans et d'une SC  $\geq 0,55$  m<sup>2</sup> capables d'avaler des gélules entières (d'environ 15,4 mm de long, 5,4 mm de diamètre). Une évaluation de la déglutition doit être effectuée avant de demander le médicament.
7. Fonction cardiaque normale définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale (telle qu'évaluée par échocardiogramme [ECHO], angiographie multiplane [MUGA] ou imagerie par résonance magnétique cardiaque [IRM]) selon la norme institutionnelle et l'absence de maladie cardiaque antérieure.
8. Tension artérielle adéquate telle que définie conformément à la pratique en vigueur.
9. Signature d'un consentement éclairé avant toute procédure spécifique au protocole.
10. Pour les patientes en âge de procréer, preuves de statut post-ménopausique ou test de grossesse urinaire ou sérique négatif.
11. Le patient n'est pas éligible à un essai clinique qui lui est accessible et qui est en cours avec le sélumétinib et/ou à un essai clinique en cours dans l'indication envisagée de ce programme.

#### **Critères d'exclusion**

Les patients ne doivent pas participer au programme si l'un des critères d'exclusion suivants est rempli :

1. Toxicité chronique non résolue de grade CTCAE  $\geq 2$  à la suite d'un traitement antérieur.
2. Patients éligibles à tout essai clinique en cours avec le sélumétinib pour l'indication en question.
3. Pathologies ophtalmologiques : antécédents actuels ou passés de décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (DEPR) / de rétinopathie séreuse centrale (RSC) ou d'occlusion veineuse rétinienne (la pression intraoculaire (PIO) ne doit pas être  $> 21$  mmHg pour les adultes ou en dehors de la plage normale pour les enfants) ou de glaucome non contrôlé (indépendamment de la PIO).
4. Preuve d'un gliome optique, d'un gliome malin, d'une tumeur maligne de la gaine du nerf périphérique ou d'un autre cancer nécessitant un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie.
5. Patients de sexe masculin ou féminin aptes à concevoir qui, de l'avis du médecin traitant, n'emploient pas de méthode de contraception efficace. (Voir la section 5.4.4 pour plus de détails).
6. Patientes allaitantes.
7. Preuves de tout autre trouble clinique important ou résultat d'analyse qui, de l'avis du médecin traitant, rend indésirable la participation du patient au programme d'accès précoce.
8. Preuve d'une maladie systémique grave ou incontrôlée (par ex. une maladie respiratoire, cardiaque, hépatique ou rénale instable ou non compensée, une infection active (y compris l'hépatite B, l'hépatite C, le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), des diathèses hémorragiques actives ou une transplantation rénale.
9. Nausées et vomissements réfractaires, maladies gastro-intestinales chroniques (p. ex., une maladie inflammatoire de l'intestin) ou résection

	<p>intestinale importante qui nuiraient à l'absorption / la biodisponibilité du médicament du programme d'accès précoce administré par voie orale.</p> <p><b>Traitement de la demande :</b></p> <p>Le(s) médecin(s) traitant(s) demandant un accès précoce au sélumétinib doit/doivent être dûment agréé(s) et qualifié(s) pour administrer le sélumétinib. Le médecin traitant doit consentir à ce qui suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utiliser le produit uniquement pour le patient spécifique.</li> <li>• Satisfaire aux exigences légales et réglementaires spécifiques au pays liées à la fourniture d'un ME en accès précoce.</li> <li>• Suivre les exigences d'AstraZeneca en matière de confidentialité des patients, de confidentialité des données, de critères médicaux, de rapports de sécurité, de manipulation et d'utilisation des médicaments, de protection de la propriété intellectuelle, d'informations confidentielles et de règles de publication.</li> <li>• Obtenir le consentement éclairé signé du patient potentiel ou de son représentant légal avant toute procédure spécifique au programme.</li> </ul>
Durée	<p>Il n'y a pas de durée maximale de traitement par sélumétinib dans le cadre de ce programme d'accès précoce.</p> <p>Les patients peuvent continuer à recevoir du sélumétinib tant qu'ils continuent à présenter un bénéfice clinique, selon le jugement du médecin traitant, et en l'absence de toxicité inacceptable.</p> <p>Après l'arrêt du traitement, les autres options de traitement disponibles seront à la discrétion du médecin traitant.</p> <p>Le programme se poursuivra jusqu'à la date de remboursement et de commercialisation du produit dans cette indication.</p>
Conditions de distribution	<p>Les demandes seront adressées à médecin responsable par le médecin traitant. Le médecin traitant doit fournir un FAP, ainsi que les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demande spécifique pour le sélumétinib</li> <li>• Confirmation que le patient souffre de NF1 avec NP symptomatiques et inopérables, étayée par les détails du diagnostic du patient</li> <li>• Confirmation de la capacité du patient à se rendre régulièrement sur le site de la clinique de traitement pour surveillance et suivi, le cas échéant</li> </ul> <p>Le Sponsor du programme d'usage compassionnel qui gère ce programme attribuera un identifiant unique à chaque demande de patient. Si un patient se retire du programme, le code d'enrôlement du patient ne peut pas être réutilisé.</p> <p>Le médecin traitant complète et envoie un formulaire d'accès du/de la patient(e) à <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a>. Le selumetinib ne sera mis à la disposition du médecin traitant que si l'avis du médecin responsable est positif. Le médecin responsable doit donner son approbation dans les plus brefs délais, de préférence dans les 3 jours ouvrables après réception de la demande du médecin traitant.</p>



	<p>L'initiation et la conduite du traitement par sélumétinib pour un patient particulier relèveront de l'entière et seule responsabilité du médecin traitant.</p> <p>Chaque formulaire de demande sera examiné au sein d'AstraZeneca pour approbation ou refus de la participation au programme.</p> <p>Seuls les patients enrôlés dans ce CUP peuvent recevoir du sélumétinib et seul le personnel autorisé du site peut délivrer du sélumétinib. Le sélumétinib fourni dans le cadre de ce programme sera utilisé uniquement comme indiqué dans le protocole et pour chaque patient spécifique.</p> <p>Le sélumétinib doit être conservé dans un endroit sécurisé dans des conditions de stockage appropriées. Les conditions de stockage appropriées sont précisées sur l'étiquette des flacons.        Le médecin traitant ou la personne désignée doit confirmer que les conditions de température appropriées ont été maintenues pendant le transit pour toutes les gélules de sélumétinib reçues.</p> <p>Tout écart doit être signalé et résolu avant l'utilisation des gélules de sélumétinib.</p>
<p>Responsable</p>	<p>AstraZeneca AB, 151 85, Södertälje, Suède</p> <p>Contact local :        AstraZeneca NV/SA        Tél. : +32 (0)2 370 48 11</p> <p>Pour des questions liées à l'approvisionnement en médicament :        Services clients Clinigen Group        Tél. : +32 2 200 86 79        Fax : +32 2 200 86 80  <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a></p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Le médecin traitant, l'établissement ou le responsable de l'établissement médical (le cas échéant) est responsable de la comptabilité, du rapprochement et de la tenue des dossiers du sélumétinib (c.-à-d., registres de réception, de rapprochement et de disposition finale).</p> <p>Le personnel du programme sur le site rendra compte de tous les traitements dispensés au et retournés par le patient et de la destruction appropriée. Le site est tenu de conserver la documentation de l'administration et de la destruction du sélumétinib.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Le médecin traitant ou tout autre personnel du site doit signaler tous les EI, y compris les EIG et RIM, au représentant AstraZeneca approprié en remplissant et en soumettant le formulaire de déclaration d'EI d'AstraZeneca : si un EIG survient dans le délai mentionné ci-dessus, le médecin traitant ou tout autre personnel du site doit informer les représentants AstraZeneca appropriés dans un délai d'un jour, c'est-à-dire immédiatement mais au plus tard 24 heures suivant le moment où il en prend connaissance.</p>

Le représentant désigné d'AstraZeneca travaillera avec le médecin traitant pour s'assurer que toutes les informations nécessaires sont fournies au site de saisie des données de sécurité des patients d'AstraZeneca sous un (1) jour calendrier après la réception initiale des événements mortels et potentiellement mortels et sous cinq (5) jours calendriers après la réception initiale de tous les autres EIG.

Pour les EI mortels ou potentiellement mortels pour lesquels des informations importantes ou pertinentes sont manquantes, un suivi actif est entrepris immédiatement. Le médecin traitant ou tout autre personnel du site doit informer les représentants d'AstraZeneca de toute information de suivi sur un EIG précédemment signalé dans un délai d'un jour calendrier, c'est-à-dire immédiatement mais au plus tard dans les 24 heures suivant le moment où il en prend connaissance.

Le représentant AstraZeneca informera le médecin traitant / le personnel du site de la marche à suivre.

Le document de référence pour la définition de l'attente / de la cotation est l'IB du médicament AstraZeneca sélumétinib.

Le profil de sécurité du sélumétinib 25 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour dans SPRINT Phase II Strate 1, est conforme au profil de sécurité bien caractérisé du sélumétinib (20 à 30 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour) et avec le profil de sécurité connu de la classe de médicaments MEK. Ces résultats de sécurité sont étayés par les données de 347 patients adultes atteints de cancer qui ont reçu du sélumétinib 75 mg deux fois par jour

- Dans l'ensemble, le profil de sécurité du sélumétinib dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 3 à 18 ans et plus atteints de NF1 et de NP symptomatiques et inopérables, y compris les événements fréquemment signalés, est considéré comme gérable, acceptable et bien toléré.
- Dans l'ensemble, le type d'événements indésirables (EI) signalés correspondait au profil de sécurité de la classe de médicaments inhibiteurs de la MEK. Le profil de sécurité du sélumétinib en ce qui concerne la fréquence et la gravité des effets indésirables selon les critères de terminologie communs (CTCAE) des EI dans la population pédiatrique du SPRINT Phase II Strate 1 était conforme à celui observé dans les populations adultes.
- La majorité des EI signalés avec le sélumétinib étaient gérables avec des modifications de dose de sélumétinib et/ou un traitement de soutien. La plupart des EI ont disparu au cours de l'étude et n'ont généralement pas affecté la capacité des patients à poursuivre le traitement pendant de longues périodes.
- Les EI fréquemment observés (> 45 %) qui caractérisent le profil de sécurité du sélumétinib (éruptions acnéiformes, événements gastro-intestinaux [diarrhée, nausées et vomissements], paronychie et pyrexie, augmentation du taux d'aspartate transaminase (AST) et fatigue /

asthénie) n'ont généralement pas mené à l'arrêt du sélumétinib chez les patients pédiatriques.

- Compte tenu de la durée d'exposition prolongée, de l'incidence des EIG liés au traitement (12,0 %) et de l'arrêt définitif du traitement par le sélumétinib (12,0 %) dans le SPRINT Phase II Strate 1, avec des incidences similaires observées dans le pool pédiatrique, le profil de sécurité est bien toléré. Aucun décès n'a été signalé au cours de cette étude.
- Les événements indésirables de grade CTCAE  $\geq 3$ , par PT ( $\geq 5$  %) dans le SPRINT Phase II Strate 1 étaient : diarrhée, hypoxie, pyrexie, augmentation du taux de créatinine phosphokinase (CPK) sanguine, paronychie, vomissements et prise de poids. Un profil similaire a été observé dans le pool pédiatrique.
- Les événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) notés dans le pool pédiatrique sont cohérents avec ceux observés dans le pool adulte en monothérapie. Aucun nouveau problème de sécurité significatif n'a été identifié.
- Aucun signe d'événement de rétinopathie séreuse centrale / décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien ou d'occlusion veineuse rétinienne, ni d'événement évocateur d'une dysplasie physique associée au sélumétinib n'a été identifié dans le contexte d'une durée d'exposition considérable chez les patients pédiatriques.
- La majorité des EI attribués de manière causale semblent survenir au cours de la première année de traitement par sélumétinib. Le profil de sécurité du sélumétinib ne semble pas se détériorer de manière significative avec le temps. Des directives de prise en charge des EI spécifiques aux enfants sont en place pour assurer une gestion uniforme des EI. La sécurité à long terme sera continuellement évaluée dans le cadre de la pharmacovigilance de routine.

## Samengevatte informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	Selumetinib capsules van 10 mg en 25 mg
Naam actieve substantie	Selumetinib
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>De indicatie van selumetinib voor dit compassionate use programma is de behandeling van neurofibromatose type 1 met symptomatische, inoperabele plexiform neurofibromen.</p> <p>Selumetinib wordt geleverd in capsules voor continue orale toediening tweemaal daags (ongeveer om de 12 uur). Patiënten moeten de instructie krijgen om de dosis selumetinib in te nemen op een lege maag (geen eten of drinken behalve water 2 uur vóór en 1 uur na de toediening) met alleen maar water.</p> <p>Alleen de patiënten die deelnemen aan dit compassionate use programma (CUP) kunnen selumetinib ontvangen en alleen bevoegd personeel in de instelling mag selumetinib verdelen. De in dit programma voorziene selumetinib zal enkel worden gebruikt zoals voorgeschreven in het protocol en voor elke specifieke patiënt.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>De patiënt(en) in dit programma moet(en) aan al het volgende voldoen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aan een ernstige of levensbedreigende ziekte of aandoening lijden</li> <li>• Geen toegang hebben tot een vergelijkbare of bevredigende alternatieve behandeling (d.w.z. een vergelijkbare of bevredigende behandeling is niet beschikbaar of is onbestaande)</li> <li>• Voldoen aan elk ander relevant medisch criterium voor compassionate use van een onderzoeksmiddel</li> </ul> <p>Elke patiënt moet aan alle inclusiecriteria voldoen en mag aan geen enkel van de exclusiecriteria van dit programma beantwoorden. Onder geen enkele voorwaarde kunnen er uitzonderingen worden gemaakt op deze regel.</p> <p><b><u>Inclusiecriteria</u></b></p> <p>Voor inclusie in het programma dienen patiënten aan de volgende criteria te voldoen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lijden aan een ernstige of potentieel levensbedreigende ziekte of aandoening</li> <li>2. Een succesvolle behandeling kan niet worden bereikt met een alternatief goedgekeurd en terugbetaald geneesmiddel (indien van toepassing volgens lokale wetgeving) voor de betreffende indicatie van het compassionate use programma.</li> <li>3. Diagnose van NF1 met symptomatische, inoperabele PN.</li> <li>4. De aanwezigheid van inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) wordt gedefinieerd als een PN dat chirurgisch niet volledig kan worden verwijderd zonder risico op substantiële morbiditeit.</li> </ol>

5. Patiënten moeten een significante morbiditeit vertonen in verband met de target PN (PN in hoofd en nek die de luchtwegen of grote bloedvaten in gevaar kunnen brengen; paraspinale PN die myelopathie kunnen veroorzaken; brachiale of lumbale plexus PN die zenuwcompressie en functieverlies kunnen veroorzaken; PN die kunnen resulteren in grote vervormingen, bijv. orbitale PN, of aanzienlijke misvormingen; PN van de extremiteiten die zorgen voor hypertrofie van het lidmaat of functieverlies; pijnlijke PN) of andere significante morbiditeiten in verband met de target PN.
6. Patiënten van  $\geq 3$  jaar en  $\leq 18$  jaar en een BSA  $\geq 0,55$  m<sup>2</sup> die hele capsules kunnen inslikken (lengte ongeveer 15,4 mm, diameter 5,4 mm). De slikfunctie moet beoordeeld worden voordat het middel wordt aangevraagd.
7. Normale hartfunctie gedefinieerd als normale linker ventrikel ejectie fractie (beoordeling volgens echocardiogram [ECHO], meting van de pompfunctie van het hart [MUGA] of beeldvorming op basis van magnetische resonantie [MRI] volgens wat institutioneel normaal is en afwezigheid van eerdere hartziekte.
8. Geschikte bloeddruk zoals gedefinieerd in overeenstemming met de lokale praktijk.
9. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan protocolspecifieke procedures.
10. Voor vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd: bewijs van menopauzale status of een negatieve zwangerschapstest (urine- of bloedtest).
11. De patiënt komt niet in aanmerking voor een toegankelijke klinische proef met selumetinib en/of een klinische proef die wordt gevoerd voor de beoogde indicatie in dit programma

#### **Exclusiecriteria**

Patiënten mogen niet deelnemen aan het programma als ze beantwoorden aan een van de volgende uitsluitingscriteria:

1. Onopgeloste chronische toxiciteit  $\geq$  CTCAE-grad 2 na vorige behandeling.
2. Patiënten die in aanmerking komen voor lopende klinische studies met selumetinib voor de indicatie in kwestie.
3. Oogaandoeningen: huidige of eerdere geschiedenis van retinale pigmentepitheelafwijking (RPED)/centrale sereuze retinopathie (CSR) of retinale veneuze occlusie, IOD mag niet  $> 21$  mmHg zijn voor volwassenen of buiten het normale bereik liggen voor kinderen, of niet-gecontroleerd glaucoom (ongeacht de IOD).
4. Bewijs van opticus glioom, maligne glioom, maligne perifere zenuwschedetumor of andere kanker waarvoor een behandeling met chemo of bestraling vereist is.
5. Mannelijke of vrouwelijke patiënten die vruchtbaar zijn en, volgens het oordeel van de behandelende arts geen doeltreffende geboortebeperkingsmethode gebruiken. (Zie rubriek 5.4.4 voor meer gegevens).
6. Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven.
7. Bewijs van een ander significant klinisch ziektebeeld of laboratoriumuitslag waardoor het volgens de behandelende arts

	<p>onwenselijk is dat de patiënt deelneemt aan het compassionate use programma.</p> <p>8. Bewijs van een ernstige of ongecontroleerde systemische ziekte (bijv. onstabiele of niet-gecompenseerde respiratoire, cardiale, lever- of nieraandoening, actieve infectie (inclusief hepatitis B, hepatitis C, humaan immunodeficiëntievirus [HIV]), actieve hemorragische diathese of niertransplantatie.</p> <p>9. Refractaire misselijkheid en braken, chronische gastro-intestinale aandoeningen (bijv. inflammatoire darmziekte), of significante darmresectie met een nadelige invloed op de absorptie/biologische beschikbaarheid van het oraal toegediende middel uit het compassionate use programma.</p> <p><b><u>Behandeling van de aanvraag:</u></b> De behandelend(e) arts(en) die compassionate use van selumetinib aanvragen moeten over de juiste kwalificatie en bevoegdheid beschikken om selumetinib toe te dienen. De behandelende arts moet akkoord gaan met het volgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het product alleen gebruiken voor de specifieke patiënt.</li> <li>• Voldoen aan de landspecifieke wettelijke en regelgevende vereisten in verband met het toedienen van een onderzoeksgeneesmiddel via compassionate use.</li> <li>• Opvolgen van de AstraZeneca-vereisten die van toepassing zijn met betrekking tot de vertrouwelijkheid van de patiënt, privacy van gegevens, medische criteria, veiligheidsrapportage, levering en gebruik van geneesmiddelen, bescherming van intellectuele eigendom, vertrouwelijke informatie en publicatieregels.</li> <li>• Verkrijgen van een ondertekende geïnformeerde toestemming van de potentiële patiënt of zijn/haar wettelijke vertegenwoordiger voordat er programmaspecifieke procedures worden uitgevoerd.</li> </ul>
Looptijd	<p>Er is geen maximumduur voor de behandeling met selumetinib binnen dit compassionate use programma.</p> <p>Patiënten kunnen selumetinib blijven ontvangen zolang ze klinische voordelen vertonen, volgens het oordeel van de behandelend arts, en in afwezigheid van onaanvaardbare toxiciteit.</p> <p>Zodra patiënten de behandeling stopzetten, zullen andere beschikbare behandelopties worden gebruikt naar de keuze van de behandelende arts.</p> <p>Het programma zal doorlopen tot de datum dat het product voor deze indicatie wordt vergoed en op de markt komt.</p>
Distributievoorwaarden	<p>De behandelende arts doet een aanvraag bij Verantwoordelijke Arts. De behandelende arts moet een PAF indienen met de volgende vermeldingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Specifieke aanvraag voor selumetinib</li> <li>• Bevestiging dat de patiënt aan NF1 lijdt met symptomatische, inoperabele PN, gedocumenteerd met gegevens van de diagnose van de patiënt.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevestiging dat de patiënt in staat is om zich regelmatig te verplaatsen naar de kliniek waar de behandeling doorgaat, voor controle en opvolging, zoals vereist.</li> </ul> <p>De leverancier-beheerder van het compassionate use programma zal een unieke identificatiecode toekennen aan elk patiëntenverzoek. Indien de patiënt zich terugtrekt uit het programma, mag de deelnamecode van de patiënt niet opnieuw worden gebruikt.</p> <p>De behandelend arts vult een Toegangsformulier voor de patiënt in en stuurt dit naar <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a>. Selumetinib zal pas beschikbaar zijn voor de behandelend arts als het advies van de Verantwoordelijke Arts positief is. De Verantwoordelijke Arts moet zijn/haar goedkeuring tijdig verstrekken, bij voorkeur binnen de 3 werkdagen na ontvangst van het schriftelijk verzoek van de behandelend arts.</p> <p>Het opstarten en uitvoeren van de behandeling met selumetinib bij een bepaalde patiënt valt onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de behandelende arts.</p> <p>Elk aanvraagformulier wordt binnen AstraZeneca beoordeeld ter goedkeuring of weigering van toegang tot het programma.</p> <p>Alleen de patiënten die deelnemen aan dit compassionate use programma (CUP) kunnen selumetinib ontvangen en alleen bevoegd personeel in de instelling mag selumetinib verdelen. De in dit programma voorziene selumetinib zal enkel worden gebruikt zoals voorgeschreven in het protocol en voor elke specifieke patiënt.</p> <p>Selumetinib moet bewaard worden op een veilige plaats onder strikte bewaarcondities. Het etiket op de flessen specificeert hoe het product moet worden bewaard.</p> <p>De behandelende arts of de aangewezen persoon moet bevestigen dat de juiste bewaartemperatuur behouden bleef tijdens het vervoer van alle ontvangen selumetinib capsules.</p> <p>Elke discrepantie moet gerapporteerd en verholpen worden voordat de selumetinib capsules worden gebruikt.</p>
Verantwoordelijke	<p>AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Zweden</p> <p>Lokale contactpersoon:        AstraZeneca NV/SA        Tel.nr.: +32 (0)2 370 48 11</p> <p>Voor vragen over levering van het geneesmiddel:        Clinigen Group Klantenservice        Tel: +32 2 200 86 79        Fax: +32 2 200 86 80  <a href="mailto:managedaccess@clinigengroup.com">managedaccess@clinigengroup.com</a></p>

<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>De behandelende arts, de instelling of het hoofd van de medische instelling (indien van toepassing) is verantwoordelijk voor de boekhouding van selumetinib, de reconciliatie en het bijhouden van de logboeken (d.i. registratie van ontvangst, reconciliatie en de uiteindelijke vernietiging). Het personeel van de instelling dat meewerkt aan dit programma is verantwoordelijk voor alle behandelingen die worden verdeeld aan en terugbezorgd door de patiënt en voor de gepaste vernietiging ervan. De instelling is verantwoordelijk voor de documentatie van de levering en vernietiging van selumetinib.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De behandelende arts of het andere personeel van de instelling moet alle AE's (ongewenste voorvallen) rapporteren, inclusief SAE's (ernstige ongewenste voorvallen) en ADR's (reacties op een geneesmiddel), aan de daarvoor aangewezen AstraZeneca vertegenwoordiger, door het AstraZeneca AE-rapportageformulier in te vullen en in te dienen: Als er een SAE optreedt in de hierboven vermelde periode, dient de behandelende arts of het andere personeel van de instelling de daarvoor aangewezen AstraZeneca vertegenwoordigers hierover te informeren binnen één dag, d.w.z. onmiddellijk of ten laatste binnen de 24 uur nadat hij/zij hiervan in kennis wordt gesteld.</p> <p>De aangewezen AstraZeneca vertegenwoordiger zal samenwerken met de behandelende arts om te waarborgen dat alle noodzakelijke informatie wordt verstrekt aan de AstraZeneca afdeling waar de veiligheidsinformatie voor de patiënt wordt ingevoerd binnen 1 kalenderdag na de initiële ontvangst voor wat betreft fatale en levensbedreigende voorvallen en binnen de 5 kalenderdagen na de initiële ontvangst voor alle andere SAE's.</p> <p>Voor fatale of levensbedreigende AE's waarvoor belangrijke of relevante informatie ontbreekt, gebeurt er onmiddellijk een actieve opvolging. De behandelende arts of het andere personeel van de instelling moet de AstraZeneca vertegenwoordiger informeren over alle vervolginformatie over eerder gerapporteerde SAE's binnen één kalenderdag, d.w.z. onmiddellijk maar niet later dan binnen de 24 uur vanaf het moment dat hij of zij hiervan op de hoogte kwam.</p> <p>De AstraZeneca vertegenwoordiger zal de behandelende arts/het personeel van de instelling adviseren over hoe ze verder tewerk moeten gaan.</p> <p>Het referentiedocument met de definitie van verwachte/bekende voorvallen is de IB voor het geneesmiddel selumetinib van AstraZeneca.</p> <p>Het veiligheidsprofiel van selumetinib 25 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags (BID) in de SPRINT Fase II Stratum 1-studie, is consistent met het goed gekarakteriseerde veiligheidsprofiel van selumetinib (20 tot 30 mg/m<sup>2</sup> BID) en met het bekende veiligheidsprofiel van de MEK-geneesmiddelenklasse. Deze veiligheidsresultaten worden ondersteund door gegevens van 347 volwassen patiënten met kanker die selumetinib 75 mg BID hebben ontvangen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Het veiligheidsprofiel voor selumetinib als behandeling voor pediatrische patiënten van 3 tot 18 jaar en ouder met NF1 en symptomatische, inoperabele PN, inclusief vaak gemelde voorvallen wordt in het algemeen beschouwd als beheersbaar, aanvaardbaar en goed verdraagbaar.</li> </ul>



- In het algemeen was het soort gerapporteerde bijwerkingen (AE's) consistent met het veiligheidsprofiel van de geneesmiddelenklasse van MEK-inhibitoren. Het veiligheidsprofiel van selumetinib met betrekking tot de frequentie en de (CTCAE) ernst van AE's (Algemene terminologie Criteria voor ongewenste voorvallen) bij de pediatrische populatie in de SPRINT Fase II Stratum 1-studie was consistent met wat geobserveerd werd bij de volwassen populatie.
- Het merendeel van de gerapporteerde AE's met selumetinib was beheersbaar met aanpassingen van de selumetinib dosis en/of ondersteunende behandeling. De meeste AE's verdwenen in de loop van de studie en hadden in het algemeen geen invloed op het vermogen van de patiënten om de behandeling langere tijd voort te zetten.
- De frequent geobserveerde AE's (> 45%) die het veiligheidsprofiel van selumetinib kenmerken (acneachtige huiduitslag, gastro-intestinale klachten [diarree, misselijkheid en braken], paronychia en pyrexie, toename van aspartaat-aminotransferase (AST) en vermoeidheid/asthenie) leidden in het algemeen niet tot de stopzetting van selumetinib bij pediatrische patiënten.
- Rekening houdende met de langere duur van blootstelling, ondersteunt de incidentie van behandelingen gerelateerde SAE's (12,0%) en permanente stopzettingen van de behandeling met selumetinib (12,0%) in de SPRINT Fase II Stratum 1-studie, met vergelijkbare incidenties geobserveerd in de pediatrische pool, een goed verdraagbaar veiligheidsprofiel. In deze studie werden geen overlijdens gemeld.
- Bijwerkingen van CTCAE-graad  $\geq 3$ , door PT ( $\geq 5\%$ ) in de SPRINT Fase II Stratum 1-studie waren diarree, hypoxie, pyrexie, toename van creatinine fosfokinase (CPK), paronychia, braken en gewichtstoename. Een vergelijkbaar profiel was te zien in de pediatrische pool.
- De voorvallen van speciale interesse (AESI's), opgemerkt in de pediatrische pool, waren consistent met deze die te zien waren in de volwassenen pool met monotherapie. Er werden geen nieuwe significante veiligheidsrisico's geïdentificeerd.
- Er werd geen bewijs van retinale voorvallen van centrale sereuze retinopathie/retinale pigmentepitheelafwijking of retinale veneuze occlusie, of voorvallen die kunnen wijzen op fysiële dysplasie geassocieerd met selumetinib geleverd in het kader van een aanzienlijke blootstellingsduur bij pediatrische patiënten.
- Het merendeel van causaal toegeschreven AE's lijkt op te treden in het eerste jaar van de behandeling met selumetinib. Het veiligheidsprofiel van selumetinib lijkt niet significant te verslechteren in de loop van de tijd. Specifieke richtlijnen voor het beheer van pediatrische AE's zijn voorzien om consistentie in het beheer van AE's te waarborgen. De veiligheid op de lange termijn zal voortdurend worden beoordeeld als onderdeel van de routinematige geneesmiddelenbewaking.