

Naam geneesmiddel	Cobimetinib
Naam actieve substantie	Cobimetinib (GDC-0973)
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Cobimetinib in combinatie met Zelboraf® (vemurafenib) voor de behandeling van patiënten met een inoperabel gemetastaseerd melanoom dat positief is voor de BRAF<sup>V600</sup>-mutatie.</p> <p>Elke behandelingscyclus bedraagt 4 weken (28 dagen), de medicatie wordt oraal als volgt ingenomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobimetinib - 60 mg eenmaal daags (drie tabletten 's ochtends), op dag 1 tot 21 van elke 28 dagen durende behandelingscyclus. Cobimetinib is onder de vorm van tabletten van 20 mg beschikbaar.</li> <li>• Zelboraf - 960 mg tweemaal daags (vier tabletten 's ochtends en vier tabletten 's avonds), alle dagen, ononderbroken. Zelboraf is onder de vorm van tabletten van 240mg beschikbaar.</li> </ul> <p>De behandeling wordt voortgezet tot het melanoom begint te groeien ondanks de behandeling, tot onaanvaardbare bijwerkingen optreden, of gelijk welke andere reden die de behandelende arts aangeeft.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inoperabel of gemetastaseerd melanoom (stadium IIIc of IV)</li> <li>• De kanker heeft een verandering (mutatie) in het “BRAF-gen”</li> <li>• Geen voorafgaande behandeling met een MEK inhibitor</li> <li>• Geen voorafgaande behandeling met een BRAF inhibitor</li> <li>• Patiënt heeft de standaard behandelingen uitgeput, is intolerant of het is weinig waarschijnlijk dat de patiënt baat zou hebben bij deze standaardtherapieën nl. ipilimumab, vemurafenib monotherapie of dabrafenib monotherapie, in de opinie van de behandelende arts</li> <li>• Adequate algemene fysieke toestand</li> <li>• De patiënt wordt beschouwd als een patiënt met een positieve baten/risico balans</li> <li>• Minstens 18 jaar oud</li> <li>• Patiënt moet volledig geïnformeerd zijn door de behandelende arts en geschreven toestemming gegeven hebben vóór de start van eender welke procedure die gerelateerd wordt aan de behandeling</li> <li>• Nazicht van de medische voorgeschiedenis inclusief oog- en hartziekten</li> <li>• Een aantal onderzoeken zullen worden uitgevoerd worden om na te gaan of de patiënt in aanmerking komt voor de behandeling (vitale functies, hartfunctie, bloedtests, lever- en nierfunctietesten, oogonderzoek, dermatologisch onderzoek, zwangerschapstest)</li> <li>• Twee doeltreffende vormen van anticonceptie gebruiken in geval van een vrouw in vruchtbare leeftijd of mannen met partners in de vruchtbare leeftijd, en dit tot 6 maanden na stopzetting van de behandeling</li> <li>• Patiënt is in staat zijn om tabletten door te slikken</li> <li>• Afwezigheid van psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die trouw aan het therapeutisch regime kunnen hinderen</li> <li>• Patiënt komt niet in aanmerking voor deelname aan enige andere lopende klinische studie in gemetastaseerd melanoom in België</li> <li>• Patiënt neemt niet deel aan een klinische studie</li> <li>• Patiënt moet progressie vertonen van de ziekte of intolerantie onder een vorige behandeling of er is geen betere therapeutische optie voorhanden in de opinie van de behandelende arts</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënt mag geen radiotherapie gekregen hebben binnen de 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis</li> <li>• Patiënt mag niet lijden aan een ernstige, ongecontroleerde ziekte</li> <li>• Geen majeure chirurgie of ernstig trauma binnen de 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis</li> <li>• Patiënt mag niet lijden aan malabsorptie of aan een andere aandoening die de absorptie van de medicatie in de weg zou kunnen staan</li> <li>• Niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven gedurende de behandeling</li> </ul> <p>De behandelende arts stuurt een gemotiveerde aanvraag naar de firma. Bij goedkeuring wordt de medicatie binnen de 10 werkdagen in de ziekenhuisapotheek afgeleverd.</p>
Looptijd	Het programma (en bijgevolg het gratis ter beschikking stellen van het product door de fabrikant) start vanaf goedkeuring door de autoriteiten en wordt stopgezet wanneer cobimetinib gecommmercialiseerd is in België. Echter, indien de marketing vergunningsaanvraag voor cobimetinib wordt geweigerd, zal het programma worden gestopt.
Distributievoorwaarden	Bij elk bezoek aan de behandelende arts zal voldoende cobimetinib worden meegegeven tot het volgende bezoek. De medicatie dient op een veilige plaats op kamertemperatuur bewaard te worden (niet hoger dan 25°C).
Verantwoordelijke	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 B – 1070 Brussel Tel: +32 2 525 82 11 Fax: +32 2 525 84 66</p> <p>Dr Christine Lenaerts <a href="mailto:christine.lenaerts@roche.com">christine.lenaerts@roche.com</a> Tel : +32 2 525 83 23</p> <p>Contact persoon: Laurence Willemot <a href="mailto:laurence.willemot@roche.com">laurence.willemot@roche.com</a> Tel : +32 2 525 82 07</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Niet-gebruikte medicatie wordt door de patiënt teruggebracht naar de ziekenhuisapotheek en dit zo snel mogelijk na het stopzetten van de behandeling met cobimetinib in het kader van het programma voor schrijvende gevallen.</p> <p>Medicatie die werd afgeleverd voor een specifieke patiënt, mag toegewezen worden aan een andere patiënt die werd goedgekeurd in het kader van het CU cobimetinib in hetzelfde ziekenhuis op voorwaarde dat de doos niet geopend werd en dat ze conform aan de voorschriften werd bewaard.</p>
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>De behandelende arts dient onmiddellijk verwittigd te worden als de patiënt bijwerkingen ondervindt tijdens de behandeling. De behandelende arts zal (dan) beslissen over de (verdere) behandeling met dit product en de te nemen maatregelen.</p> <p>Voor de lijst van bijwerkingen wordt verwezen naar het informatieformulier voor de patiënt (sectie “Welke zijn de mogelijke bijwerkingen op het geneesmiddel?”).</p> <p>Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.</p>

### **Bijwerkingen met de combinatie van cobimetinib en Zelboraf**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- diarree (losse stoelgang)
- gevoeligheid voor licht (gevoeligheid voor licht, inclusief dat van de zon, wat kan leiden tot zonnebrand, huiduitslag en verminderde elasticiteit van de huid)
- misselijkheid (zich ziek voelen)
- uitslag (inclusief rode bulterige uitslag en puistjes-achtige uitslag)
- verhoogde spiegels van leverenzymen in het bloed
- verhoogde creatininefosfokinase (een spierproteïne) in het bloed
- koorts
- braken
- hoge bloeddruk
- chorioretinopathie (een probleem dat de weefsellaag achteraan het oog aantast)
- bloeding (inclusief bloeding in de hersenen, gastro-intestinale weg of voortplantingsstelsel, en bloed in de urine)

Vaak voorkomende bijwerkingen (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- wazig zicht
- loskomen van het netvlies (de weefsellaag achteraan het oog komt los)
- verminderde ejectiefractie (het hart pompt het bloed niet zo goed als normaal)
- dehydratie (verlies van water uit het lichaam)
- hypofosfatemie (laag fosfaatgehalte in het bloed)
- hyponatriëmie (laag natriumgehalte in het bloed)
- basaalcelcarcinoom (huidkanker)
- zichtbeperking (kan niet zo goed zien als normaal)
- hyperglykemie (hoge bloedsuikerspiegel)
- pneumonitis (longontsteking)

Raadpleeg de bijsluiter van Zelboraf voor bijkomende informatie over bijwerkingen van Zelboraf.

Nom du médicament	Cobimetinib
Nom de la substance active	Cobimetinib (GDC-0973)
Indication et conditions d'utilisation	<p>Cobimetinib en association avec Zelboraf® (vemurafenib) dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF<sup>V600</sup>.</p> <p>Chaque cycle de traitement durera 4 semaines (28 jours), la prise orale de la médication ce fait comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobimetinib – 60 mg une fois par jour (3 comprimés le matin), aux jours 1 à 21 de chaque cycle de traitement de 28 jours. Cobimetinib est disponible en comprimés de 20 mg.</li> <li>• Zelboraf – 960 mg deux fois par jour (4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir), tous les jours, sans interruption. Zelboraf est disponible en comprimés de 240 mg.</li> </ul> <p>Le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le mélanome commence à progresser en dépit du traitement, jusqu'à l'apparition d'effets indésirables inacceptables, ou selon tout autre critère établi par votre médecin traitant.</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mélanome non résecable ou métastatique (stade IIIc ou IV)</li> <li>• La tumeur est porteuse de mutations (modifications) du « gène BRAF »</li> <li>• Pas de traitement préalable avec un inhibiteur MEK</li> <li>• Pas de traitement préalable avec un inhibiteur BRAF</li> <li>• Le patient a épuisé toutes les thérapies standard, ou y est intolérant ou il est peu probable qu'il bénéficie de ces thérapies standard c.-à-d. ipilimumab, vemurafenib en monothérapie ou dabrafenib en monothérapie, selon l'opinion du médecin traitant</li> <li>• Condition physique générale adéquate</li> <li>• Le patient doit être considéré comme ayant un ratio bénéfice/risque positif</li> <li>• Agé de 18 ans au moins</li> <li>• Le patient doit avoir été clairement et complètement informé par son médecin traitant et doit avoir donné par écrit son accord avant toute procédure liée au traitement</li> <li>• Revue des antécédents médicaux, y compris antécédents oculaires et cardiaques</li> <li>• Certains actes médicaux et examens seront effectués afin de vérifier si le patient est éligible pour le traitement (signes vitaux, fonction cardiaque, analyses de sang, analyses de la fonction hépatique et de la fonction rénale, examen de la vue, examen dermatologique, test de grossesse)</li> <li>• Utiliser deux méthodes de contraception efficaces pour les femmes en âge de procréer ou les hommes avec partenaires en âge de procréer, et ceci jusque 6 mois après l'arrêt du traitement</li> <li>• Le patient doit pouvoir avaler les comprimés</li> <li>• Absence de toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant potentiellement entraver la compliance au régime thérapeutique</li> <li>• Le patient n'est pas éligible pour participer à quel qu'autre étude clinique dans le mélanome métastatique en cours en Belgique</li> <li>• Le patient ne participe pas à une étude clinique</li> <li>• Le patient doit avoir une progression sous son précédent traitement ou avoir une intolérance à son précédent traitement, ou il n'y a pas de meilleure option thérapeutique disponible d'après le médecin traitant</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient ne peut avoir reçu de la radiothérapie dans les 14 jours avant la première dose</li> <li>• Pas de chirurgie majeure ou de traumatisme grave endéans les 14 jours avant la première dose</li> <li>• Le patient ne peut pas souffrir du syndrome de malabsorption ou de toute autre condition qui pourrait interférer avec l'absorption des médicaments</li> <li>• Ne pas être enceinte et ne pas allaiter durant le traitement</li> </ul> <p>Le médecin traitant envoie une demande motivée à la firme. Dès approbation par la firme, le médicament sera livré dans les 10 jours ouvrables à la pharmacie de l'hôpital.</p>
Durée	Le programme (et donc la mise à disposition gratuite du médicament par le fabricant) débutera dès son approbation par les autorités et se terminera à la commercialisation de cobimetinib en Belgique. Toutefois, si une demande d'autorisation de commercialisation pour cobimetinib est refusée, ce programme sera arrêté.
Conditions de distribution	A chaque visite une quantité suffisante de cobimetinib sera remise au patient jusqu'à la visite suivante. La médication sera conservée en sécurité à température ambiante (pas plus de 25°C).
Responsable	<p>nv Roche sa Rue Dante 75 B – 1070 Brussel Tel: +32 2 525 82 11 Fax: +32 2 525 84 66</p> <p>Dr Christine Lenaerts <a href="mailto:christine.lenaerts@roche.com">christine.lenaerts@roche.com</a> Tel : +32 2 525 83 23</p> <p>Personne de contact: Laurence Willemot <a href="mailto:laurence.willemot@roche.com">laurence.willemot@roche.com</a> Tel : +32 2 525 82 07</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	La médication non utilisée sera remise à la pharmacie de l'hôpital le plus rapidement possible après l'arrêt de cobimetinib en usage compassionnel. La médication délivrée pour un patient bien déterminé, peut être attribué à un autre patient approuvé dans le cadre du programme usage compassionnel cobimetinib dans le même hôpital, à condition que l'emballage n'ait pas été ouvert et que la médication ait été conservée conformément aux instructions.
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Le médecin doit être immédiatement prévenu si le patient présente des effets indésirables pendant le traitement. Le médecin devra prendre la décision concernant la poursuite du traitement par ce produit et les mesures nécessaires à prendre.</p> <p>Veuillez-vous référer à la liste des effets secondaires dans le formulaire de consentement éclairé du patient. (« Quels sont les effets indésirables possibles du médicament ? »)</p> <p>Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.</p> <p><b>Effets indésirables avec l'association cobimetinib et Zelboraf</b></p>

Effets indésirables très fréquents (concernent plus de 1 personne sur 10) :

- diarrhée (selles molles)
- sensibilité à la lumière (dont celle du soleil, ce qui peut conduire à des coups de soleil, des éruptions cutanées et une diminution de l'élasticité de la peau)
- nausées (vous ne vous sentez pas bien)
- éruptions cutanées (dont des taches rouges et des boutons)
- augmentation des taux d'enzymes du foie dans le sang
- augmentation de la créatine phosphokinase (une protéine des muscles) dans le sang
- fièvre
- vomissements
- tension artérielle élevée
- chorioretinopathie (un problème qui affecte les couches de tissu à l'arrière de l'œil)
- saignements (y compris dans le cerveau, le tractus gastro-intestinal ou le système reproducteur, et présence de sang dans les urines)

Effets indésirables fréquents (concernent au maximum 1 personne sur 10) :

- vision trouble
- décollement de la rétine (la couche de tissu à l'arrière de l'œil se décolle)
- diminution de la fraction d'éjection (le cœur pompe moins bien le sang)
- déshydratation (perte de la teneur en eau du corps)
- hypophosphatémie (faible teneur en phosphate dans le sang)
- hyponatrémie (faible teneur en sodium dans le sang)
- carcinome basocellulaire (cancer de la peau)
- diminution de la vue (vous voyez moins bien)
- hyperglycémie (augmentation du taux de sucre dans le sang)
- pneumonie (inflammation des poumons)

Veillez consulter la notice de Zelboraf pour en savoir plus sur les effets indésirables liés à Zelboraf.