

Product Name	Entresto
Active substance	Entresto is an angiotensin receptor neprilysin inhibitor used for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). It has been tested in a phase III trial in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) but is not yet approved for this indication.
Indication and conditions of use	<p>Entresto will be made available for patients who provide written informed consent and have completed the study CLCZ696D2301 (PARAGON-HF), a phase III trial to evaluate the effect of Entresto compared to valsartan in the reduction of cardiovascular death and rate of heart failure hospitalizations in patients with HFpEF.</p> <p>Entresto is given twice daily at the dose of 24/26 mg (sacubitril/valsartan), 49/51 mg or 97/103 mg referred to as 50 mg, 100 mg, and 200 mg, respectively.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>There is currently no approved treatment for patients with HFpEF. Based on this Medical Need Program, patients who have completed the study CLCZ696D2301 (PARAGON-HF) will have the option to receive open-label Entresto before the release of the PARAGON-HF study results. Hence, if the Treating Cardiologist decides to continue the treatment for a given patient, it will minimize the disruption in post-PARAGON-HF treatment.</p> <p><u>Inclusion criteria</u> Patients eligible for inclusion in this treatment plan have to meet all of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient has completed treatment in study CLCZ696D2301 (PARAGON-HF); • Patient provides written informed consent and • Patient is deriving benefit and the benefit of continuing this treatment outweighs the risk for the patient as per Treating Cardiologist's clinical judgement. <p>Written informed consent must be obtained prior to the start of the treatment. If the consent cannot be expressed in written, it must be formally documented and witnessed ideally via an independent trusted witness.</p> <p><u>Exclusion criteria</u> Patients eligible for this treatment plan must not meet any of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient has been permanently discontinued from drug treatment for any reason in the parent study CLCZ696D2301 (PARAGON-HF); • Patients who do not meet parent protocol criteria from study CLCZ696D2301 (PARAGON-HF) to continue study treatment. <p><u>Procedure of drug distribution</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - The Treating Cardiologist will check ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the program. - The motivated request (respect of unmet medical need definition) by the Treating Cardiologist for an individual patient supply of Entresto, will be sent to the responsible physician (in writing or by an electronic way) - The responsible physician will check the inclusion/exclusion criteria and

motivation of Treating Cardiologist to enrol this patient. In case of positive advice, and in accordance with Novartis Pharma nv-sa policies and procedures, the responsible physician will send his/her agreement to the responsible of the program who will make Entresto available to the patient through the hospital pharmacist.

- Five working days after receiving all necessary information from the Treating Cardiologist a decision needs to be taken for inclusion of the patient in the program, and the responsible of the program will communicate the decision for inclusion of the patient in the Medical Need Program to the Treating Cardiologist. If the decision is positive, the responsible for the program will make Entresto available to the Treating Cardiologist.
- In case of a confirmed positive decision, Entresto will be sent to the hospital.
- Commercial Belgian packs of Entresto will be used, which implies that no additional labelling is needed for this Medical Need Program.
- Product must be received by designated personnel at the treating site, handled and stored safely and properly, and kept in a secured location to which only the Treating Cardiologist and designated site personnel have access. Upon receipt, product should be stored according to the instructions specified in the Investigator's Brochure.
- In order to receive additional product for the patient, the Treating Cardiologist must submit a Medical Need Program Patient Re-Supply Form to the responsible physician of the program. Before receiving product, the Treating Cardiologist will review and confirm that:
 - Patient is deriving continued benefit from treatment and;
 - All adverse events have been reported as per local laws/regulations;
 - All relevant local approvals have been obtained as required.
- The Treating Cardiologist must also submit a Medical Need Program Patient Re-Supply Form to the responsible physician of the program to inform Novartis of patient discontinuation.

MNP specific criteria

1. An independent request should be received from the Treating Cardiologist;
2. The patient to be treated has a serious of life threatening disease or condition, and cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues;
3. The patient is not eligible for a clinical trial running with Entresto and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program with another medicinal product;
4. There is a potential patient benefit to justify the potential risk of treatment use, and the potential risk is not unreasonable in the context of the disease or condition to be treated;
5. Provision of the investigational product will not interfere with the initiation, conduct or completion of a Novartis clinical trial running with Entresto or overall development program;
6. Such access provision as described above is allowed as per local laws and regulations.

Duration of the program	<p>Entresto will be provided free of charge by Novartis Pharma nv-sa on an individual patient basis through the hospital pharmacist. Entresto will be provided following the criteria stated in this program as early as the patient's end of study visit in the parent study CLCZ696D2301 (PARAGON-HF; EOS/V299) until in the clinical judgement of the Treating Cardiologist, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, or</p> <ul style="list-style-type: none"> • the primary endpoint of the study has not been met; or • the product Entresto is commercially available in the envisaged indication in Belgium for the specific patient; or • changes in the safety profile or a lack of overall efficacy of the product is noted; or • all patients have discontinued the Medical Need Program treatment, whichever comes sooner
Conditions of distribution	<p>For submission of a request, the following steps should be taken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Provision of this protocol to the Treating Cardiologist with acknowledgement that he/she is trained on the protocol by reading it carefully. - An initial request form/physician's declaration form, completed by the Treating Cardiologist. <p>Before submission of the initial request for individual patient supply of Entresto, the patient has to be informed correctly by the Treating Cardiologist regarding the benefits, use and risks of the treatment. The patient has to give his/her consent by signing the informed consent form. The Treating Cardiologist has to make sure that the patient is eligible for the program based on the inclusion and exclusion criteria described above. Patients can decide at all time to stop their participation in this program. The Treating Cardiologist can also decide to stop treatment when he/she is convinced that continuation of the treatment is harmful for the patient.</p> <p>The Treating Cardiologist's declaration form includes the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - He/she is personally responsible for the use of a product that is not (yet) available in this indication. - He/she takes into consideration the risk of the patients to use a medicinal product not authorized in the sought indication. He considers that the potential benefit for the patient overweighs the risks. - The disease for which the drug is requested is a chronic disease or severely affects patient's health or is life threatening and can not be satisfactory treated by the drugs currently marketed in Belgium and approved for the treatment in this indication. The requesting physician should include a motivation of the request. He/she informed the patient of all aspects of the Medical Need Program in a clear and complete manner and obtained informed consent from the patient, at the latest before the start of the treatment with Entresto. - The Treating Cardiologist is fully aware of the content of the protocol. - The Treating Cardiologist is committed to report (Serious) Adverse Events as outlined in the protocol.

	<p>The initial request form/the physician's declaration form has to be faxed to Novartis Pharma nv-sa Belgium (+3222461866). The Responsible Physician of the program checks the completeness and evaluates the application and the eligibility of the patient for inclusion. The medication will be sent to the hospital pharmacist. The delivery of medication will take approximately five days.</p> <p>Request for resupply: when resupply of medication is needed, the Treating Cardiologist has to fill in and return the resupply form to Novartis Pharma nv-sa. Resupply of the medication will be provided after the approval of the Responsible physician or designee of the program.</p> <p>All documents related to this medical need program will be archived by Novartis Pharma nv-sa in Belgium for at least 10 years. The demands for patient inclusion should be archived by the Responsible Physician Cardiologist for at least ten years</p>								
Responsible of the program	<p>Tahnee Sente Medical Affairs Pharma Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Tel:+3222461611 medical-1.affairs@novartis.com</p> <p>Responsible physician Dr. Stefaan Vancayzeele Medical Affairs Pharma Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde stefaan.vancayzeele@novartis.com</p>								
Modalities for the disposal	<p>Any unused medication needs to be returned to Novartis Pharma nv-sa or destroyed in an appropriate facility 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>Novartis Pharma nv-sa has a contractual agreement with Movianto, a local third party warehouse, which ensures the disposal of Entresto and which collects Entresto for further destruction by Indaver.</p> <p>Please contact Novartis Pharma nv-sa Belgium (medical-1.affairs@novartis.com) to make the practical arrangements for drug return to:</p> <p style="text-align: center;">Movianto Belgium N.V., an Owens & Minor Company Waterkeringstraat 1 B-9320 Aalst, Belgium</p>								
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="3" style="background-color: #cccccc; text-align: left; padding: 5px;">Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)</th> </tr> <tr> <td style="width: 33%; padding: 5px;">Low blood pressure (dizziness, light-headedness)</td> <td style="width: 33%; padding: 5px;">High level of potassium in the blood (shown in a blood test)</td> <td style="width: 33%; padding: 5px;">Decreased renal function (renal impairment)</td> </tr> </table>			Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)			Low blood pressure (dizziness, light-headedness)	High level of potassium in the blood (shown in a blood test)	Decreased renal function (renal impairment)
Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)									
Low blood pressure (dizziness, light-headedness)	High level of potassium in the blood (shown in a blood test)	Decreased renal function (renal impairment)							

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)		
Tiredness	Weakness	Low level of red blood cells (shown in a blood test)
Headache	Dizziness	Low level of potassium in the blood (shown in a blood test)
Fainting	Cough	Low blood pressure (dizziness, light-headedness) when switching from sitting or lying to standing position
Diarrhoea	Feeling sick (nausea)	(acute) renal failure (severe kidney disorder)
Gastritis (stomach pain, nausea)	Spinning sensation	Low sugar in the blood (shown in a blood test)
Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)		
Allergic reaction with rash and itching	Pruritus	Rash
Dizziness when switching from sitting to standing position	Anaphylactic reaction	Angioedema

Productnaam	Entresto
Werkzame stof	Entresto is een angiotensinereceptor-nepriylsine-remmer die wordt gebruikt voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejectionfractie. Het middel is getest in een fase III-studie bij patiënten met hartfalen met behouden ejectionfractie, maar is nog niet goedgekeurd voor deze indicatie.
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Entresto zal ter beschikking gesteld worden voor patiënten die schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben verstrekt en de CLCZ696D2301 (PARAGON-HF)-studie hebben voltooid. CLCZ696D2301 (PARAGON-HF) is een fase III-studie ter evaluatie van het effect van Entresto op de afname van cardiovasculair overlijden en het aantal ziekenhuisopnamen vanwege hartfalen bij patiënten met hartfalen met behouden ejectionfractie in vergelijking met valsartan.</p> <p>Entresto wordt tweemaal daags toegediend in de dosering van 24/26 mg (sacubitril / valsartan), 49/51 mg of 97/103 mg, respectievelijk aangeduid als 50 mg, 100 mg en 200 mg.</p>
Aandoeningen, vertragingen en bijkomende regels voor deelname van patiënten	<p>Er zijn momenteel geen goedgekeurde behandelingen voor patiënten met hartfalen met behouden ejectionfractie.</p> <p>Patiënten die de CLCZ696D2301 (PARAGON-HF)-studie hebben voltooid, zullen op basis van dit Medisch Nood Programma, de kans krijgen om openlabel Entresto te krijgen voorafgaand aan het bekendmaken van de PARAGON-HF-studieresultaten. Als de behandelend arts dus beslist om de behandeling voor een bepaalde patiënt verder te zetten, zal dit eventuele verstoring van de post-PARAGON-HF-behandeling tot een minimum beperken.</p> <p><u>Inclusiecriteria</u></p> <p>Patiënten die in aanmerking komen voor inclusie in dit behandelingsplan, moeten beantwoorden aan alle volgende criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënt heeft de behandeling in de CLCZ696D2301 (PARAGON-HF)-studie voltooid; • Patiënt verstrekt schriftelijke geïnformeerde toestemming; en • Patiënt heeft baat bij de behandeling en het voordeel van een voorgezette behandeling weegt op tegen het risico voor de patiënt overeenkomstig het klinische oordeel van de behandelend arts. <p>Schriftelijke geïnformeerde toestemming moet worden verkregen voorafgaand aan de aanvang van de behandeling. Als de toestemming niet schriftelijk kan worden uitgedrukt, moet dit formeel worden gedocumenteerd en idealiter worden waargenomen door een onafhankelijke betrouwbare getuige.</p> <p><u>Exclusiecriteria</u></p> <p>Patiënten die in aanmerking komen voor dit behandelingsplan mogen aan geen enkele van de volgende criteria voldoen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De deelname van de patiënt aan het moederprotocol CLCZ696D2301 (PARAGON-HF) werd om eender welke reden definitief stopgezet; • Patiënten voldoen niet aan de criteria van het moederprotocol CLCZ696D2301 (PARAGON-HF) om door te gaan met de studiebehandeling.

Procedure van geneesmiddelverdeling

- De behandelend cardioloog zal lopende klinische studies controleren die geschikt zouden kunnen zijn voor de patiënten en zal de inclusie-/exclusiecriteria van het programma controleren.
- Het gemotiveerde verzoek (met inachtnaam van de definitie voor onbeantwoorde medische behoefte) door de behandelend cardioloog voor het ter beschikking stellen van Entresto voor een individuele patiënt, zal (schriftelijk of elektronisch) naar de verantwoordelijke arts worden verstuurd.
- De verantwoordelijke arts zal de inclusie-/exclusiecriteria en de motivering van de behandelend cardioloog om deze patiënt in te schrijven, controleren. Bij een positief advies en in overeenstemming met de beleidslijnen en procedures van Novartis Pharma nv-sa, zal de verantwoordelijke arts zijn/haar akkoord overmaken aan de verantwoordelijke van het programma die Entresto beschikbaar zal stellen aan de patiënt via de ziekenhuisapotheker.
- Vijf werkdagen nadat alle noodzakelijke informatie werd ontvangen van de behandelend cardioloog, moet er een beslissing worden genomen voor de opname van de patiënt in het programma. De verantwoordelijke van het programma zal de beslissing voor de opname van de patiënt in het Medisch Nood Programma kenbaar maken aan de behandelend cardioloog. Bij een positieve beslissing zal de verantwoordelijke van het programma Entresto beschikbaar stellen aan de behandelend cardioloog.
- Bij een bevestigde positieve beslissing zal Entresto naar het ziekenhuis worden verstuurd.
- Commerciële Belgische verpakkingen van Entresto zullen gebruikt worden. Aldus is voor dit Medisch Nood Programma geen bijkomende merking vereist.
- Het product moet door toegewezen personeel in het behandelcentrum worden ontvangen, veilig en correct worden gehanteerd en opgeslagen, en moet worden bewaard op een beveiligde plek waar alleen de behandelend arts en het toegewezen centrupersoneel toegang tot hebben. Bij ontvangst moet het product worden opgeslagen overeenkomstig de instructies die staan vermeld in de brochure voor de onderzoeker.
- Wanneer de patiënt een bijkomende productvoorraad nodig heeft, moet de behandelend cardioloog een herbevoorradersformulier voor het Medisch Nood Programma indienen bij de verantwoordelijke arts van het programma. Voordat de behandelend arts het product ontvangt, moet hij/zij controleren en bevestigen dat:
 - de patiënt blijft voordeel ondervinden bij de behandeling;
 - alle bijwerkingen zijn gemeld overeenkomstig lokale wetten/regelgevingen;
 - alle relevante lokale goedkeuringen zijn verkregen, zoals vereist.
- De behandelend cardioloog moet ook een herbevoorradersformulier voor het Medisch Nood Programma indienen bij de verantwoordelijke arts van het programma om Novartis te informeren dat de patiënt is gestopt.

MNP-specifieke criteria

1. Er dient een onafhankelijk verzoek te worden ontvangen van de behandelend cardioloog;
2. De te behandelen patiënt heeft een ernstige levensbedreigende ziekte of aandoening, en kan niet bevredigend worden behandeld met de goedgekeurde en commercieel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, vanwege doeltreffendheids- en/of veiligheidskwesties;
3. De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie met Entresto en/of voor een klinische studie met een ander geneesmiddel naar de beoogde indicatie van dit programma;
4. Er is een mogelijk voordeel voor de patiënt dat het mogelijk risico van gebruik van de behandeling rechtvaardigt, en het mogelijke risico is niet onredelijk in de context van de te behandelen ziekte of aandoening;
5. Het verstrekken van het onderzoeksproduct zal niet interfereren met de opstart, uitvoering of voltooiing van een Novartis klinische studie met Entresto of het algehele ontwikkelingsprogramma;
6. Een dergelijke verstrekking zoals hoger beschreven, is toegestaan overeenkomstig de lokale wetten en regelgevingen.

<p>Duur van het programma</p>	<p>Entresto zal gratis worden verstrekt door Novartis Pharma nv-sa per individuele patiënt via de ziekenhuisapotheek. Entresto zal worden verstrekt op basis van de criteria die staan vermeld in dit programma van zodra het bezoek aan het einde van de studie in de hoofdstudie (EOS/V299) plaatsvindt voor de patiënt en zal worden verstrekt zolang er aanwijzingen zijn dat de patiënt klinisch voordeel heeft (zoals beoordeeld door de behandelend arts) of tot</p> <ul style="list-style-type: none"> • het primaire eindpunt van de studie niet werd behaald, of • wanneer Entresto commercieel beschikbaar is in België voor de beoogde indicatie • veranderingen in het veiligheidsprofiel of het ontbreken van werkzaamheid van het product worden vastgesteld, of • alle patiënten het Medisch Nood Programma verlaten hebben, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.
<p>Voorwaarden voor verdeling</p>	<p>Voor het indienen van een verzoek moeten de volgende stappen worden genomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verstrekken van dit protocol aan de behandelend cardioloog met erkenning dat hij/zij bekend is met het protocol door het zorgvuldig te lezen. - Een initieel verzoekformulier/verklaringsformulier van de arts, ingevuld door de behandelend cardioloog. <p>Voorafgaand aan het indienen van het initiële verzoek voor bevoorrading van de individuele patiënt met Entresto, moet de patiënt correct worden geïnformeerd door de behandelend cardioloog over de voordelen, het gebruik en de risico's van de behandeling. De patiënt moet zijn/haar toestemming geven door het formulier voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen. De behandelend cardioloog moet zich ervan vergewissen dat de patiënt in aanmerking komt voor het programma op basis van de hoger beschreven inclusie- en exclusiecriteria. Patiënten kunnen te allen tijde beslissen hun deelname aan dit programma stop te zetten. De behandelend cardioloog kan ook beslissen de behandeling stop te zetten wanneer hij/zij ervan overtuigd is dat verderzetting van de behandeling schadelijk is voor de patiënt.</p> <p>Het verklaringsformulier van de behandelend arts bevat het volgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hij/zij is persoonlijk verantwoordelijk voor het gebruik van het product dat (nog) niet beschikbaar is voor deze indicatie. - Hij/zij overweegt het risico voor de patiënt van de inname van een geneesmiddel dat niet is toegestaan voor de beoogde indicatie. Hij/zij is van mening dat het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt tegen de risico's. - De ziekte waarvoor het geneesmiddel wordt aangevraagd, is een chronische ziekte of heeft een ernstige impact op de gezondheid van de patiënt of is levensbedreigend en kan niet afdoende worden behandeld met de geneesmiddelen die momenteel op de markt zijn in België en zijn goedgekeurd voor de behandeling in deze indicatie. De verzoekende arts moet een motivering voor het verzoek verstrekken. Hij/zij heeft de patiënt duidelijk en volledig geïnformeerd over alle aspecten van het Medical Need Programma, en heeft geïnformeerde toestemming van de patiënt verkregen, uiterlijk voor de start van de behandeling met Entresto.

	<ul style="list-style-type: none"> - De behandelend cardioloog is zich ten volle bewust van de inhoud van het protocol. - De behandelend cardioloog is geëngageerd om (ernstige) bijwerkingen te melden zoals vermeld in het protocol. <p>Het initiële aanvraagformulier/verklaringsformulier van de arts moet worden gefaxt naar Novartis Pharma nv-sa Belgium +3222461866).</p> <p>De verantwoordelijke arts van het programma controleert op volledigheid, en evalueert de aanvraag en de geschiktheid van de patiënt voor inclusie. De medicatie wordt naar de ziekenhuisapotheek verstuurd. Het leveren van de medicatie duurt ongeveer vijf dagen.</p> <p>Verzoek voor herbevoorrading: bij herbevoorrading van medicatie moet de behandelend cardioloog het herbevoorradingsformulier van Novartis Pharma nv-sa invullen en terugsturen. De nieuwe voorraad medicatie wordt verstrekt na goedkeuring door de verantwoordelijke arts van het programma of zijn afgevaardigde.</p> <p>Alle documenten met betrekking tot dit Medisch Nood Programma zullen gedurende minstens 10 jaar worden gearchiveerd door Novartis Pharma nv-sa. in België. De aanvragen voor inclusie van patiënten moeten ten minste tien jaar worden gearchiveerd door de verantwoordelijke arts-cardioloog.</p>
Verantwoordelijke van het programma	<p>Tahnee Sente Novartis Pharma nv-sa Medical Affairs Pharma Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Tel:+3222461611 medical-1.affairs@novartis.com</p> <p>Verantwoordelijke arts Dr. Stefaan Vancayzeele Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde stefaan.vancayzeele@novartis.com</p>
Modaliteiten voor afvoer	<p>Na stopzetting van de deelname van de patiënt aan het Medisch Nood Programma moet zo snel mogelijk alle ongebruikte medicatie worden teruggegeven aan Novartis Pharma nv-sa of worden vernietigd in een geschikte faciliteit. De medicatie die wordt geleverd voor een individueel patiëntenverzoek in de context van een Medisch Nood Programma, kan uitsluitend worden gebruikt voor die specifieke patiënt.</p> <p>Novartis Pharma nv-sa heeft een contractuele overeenkomst met Movianto, een lokaal extern depot, dat instaat voor het afvoeren van Entresto en voor het verzamelen van Entresto voor verdere vernietiging door Indaver.</p> <p>Neem contact op met Novartis Pharma nv-sa Belgium (medical-1.affairs@novartis.com) voor de praktische regelingen voor het terugsturen van medicatie naar:</p>

	Movianto Belgium N.V., een bedrijf van Owens & Minor Waterkeringstraat 1 9320 Aalst, België		
De informatie voor registratie van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen)		
	Lage bloeddruk (duizeligheid, licht gevoel in het hoofd)	Hoge kaliumconcentratie in het bloed (aangetoond in bloedonderzoek)	Verminderde werking van de nieren (verminderde nierfunctie)
	Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij tot 1 op de 10 mensen)		
	Vermoeidheid	Zwakte	Laag aantal rode bloedcellen (aangetoond in bloedonderzoek)
	Hoofdpijn	Duizeligheid	Lage kaliumconcentratie in het bloed (aangetoond in bloedonderzoek)
	Flauwvallen	Hoest	Lage bloeddruk (duizeligheid, licht gevoel in het hoofd) bij de overgang van zittende of liggende houding naar rechtopstaande houding
	Diarree	Misselijkheid	(Acuut) nierfalen (ernstige nierfunctiestoornis)
	Gastritis (maagpijn, misselijkheid)	Draaiërig gevoel	Lage bloedsuikerspiegel (aangetoond in bloedonderzoek)
	Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij tot 1 op de 100 mensen)		
	Allergische reactie met huiduitslag en jeuk	Pruritus	Uitslag
Duizeligheid bij de overgang van zittende naar rechtopstaande positie	Anafylactische reactie	Angio-oedeem	

Nom du produit	Entresto
Substance active	Entresto est un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, accompagnée d'une diminution de la fraction d'éjection. Il a été testé au cours d'un essai de phase III, réalisé auprès de patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, mais n'a pas encore été approuvé pour cette indication.
Indication et conditions d'utilisation	<p>Entresto sera mis à disposition des patients ayant fourni leur consentement éclairé par écrit et ayant terminé l'étude CLCZ696D2301 (PARAGON-HF), un essai de phase III visant à évaluer l'effet d'Entresto par rapport au valsartan dans la diminution du risque de décès d'origine cardiovasculaire et la réduction du taux d'hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque, chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.</p> <p>Entresto est administré deux fois par jour à la dose de 24/26 mg (sacubitril / valsartan), 49/51 mg ou 97/103 mg, respectivement 50 mg, 100 mg et 200 mg.</p>
Conditions, délais et modalités supplémentaires concernant la participation des patients au programme	<p>Actuellement, aucun traitement n'a été approuvé pour les patients atteints d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.</p> <p>D'après ce programme médical d'urgence, les patients ayant terminé l'étude CLCZ696D2301 (PARAGON-HF) auront la possibilité de recevoir Entresto en ouvert avant la publication des résultats de l'étude PARAGON-HF. Par conséquent, si le médecin traitant décide de poursuivre le traitement chez un patient donné, cela minimisera l'interruption du traitement au terme de l'étude PARAGON-HF.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u></p> <p>Les patients qui pourront prendre part au programme de traitement doivent satisfaire à tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le patient a terminé le traitement administré dans le cadre de l'étude CLCZ696D2301 (PARAGON-HF) ; • le patient a fourni son consentement éclairé par écrit ; et • le patient tire parti du traitement et le bénéfice de la poursuite de ce traitement l'emporte sur le risque pour le patient, conformément au jugement clinique du médecin traitant. <p>Un formulaire de consentement éclairé signé doit être obtenu avant de débiter le traitement. Si le consentement n'a pas pu être exprimé par écrit, il doit être documenté de façon officielle et, idéalement, un témoin fiable et indépendant devra être présent lors du recueil de consentement.</p> <p><u>Critères d'exclusion</u></p> <p>Les patients qui pourront prendre part à ce programme de traitement ne devront satisfaire à aucun des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un terme a été mis de manière permanente à la participation du patient au protocole parent CLCZ696D2301 (PARAGON-HF) pour quelque raison que ce soit ; et • le patient ne répond pas aux critères du protocole parent CLCZ696D2301 (PARAGON-HF) pour poursuivre le traitement de l'étude.

Procédure de la distribution du médicament

- Le cardiologue traitant se renseignera sur les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et vérifiera les critères d'inclusion/exclusion du programme.
- La demande motivée (respect de la définition du besoin médical non satisfait) par le cardiologue traitant pour garantir l'approvisionnement en Entresto du patient sera envoyée au médecin responsable (par courrier postal ou électronique).
- Le médecin responsable vérifiera les critères d'inclusion/exclusion et les raisons qui motivent le cardiologue traitant à recruter ce patient. En cas d'avis favorable, et conformément aux politiques et procédures de Novartis Pharma nv-sa, le médecin responsable communiquera son accord au responsable du programme, qui mettra Entresto à la disposition du patient par le biais du pharmacien hospitalier.
- Cinq jours ouvrables après avoir reçu toutes les informations nécessaires de la part du cardiologue traitant, une décision devra être prise concernant l'inclusion du patient au programme. Le responsable du programme contactera le cardiologue traitant pour lui faire part de sa décision concernant l'inclusion éventuelle du patient au programme médical d'urgence. Si la décision est positive, le responsable du programme mettra Entresto à disposition du cardiologue traitant.
- S'il a été confirmé que la décision était positive, Entresto sera envoyé à l'hôpital.
- Des emballages commerciaux d'Entresto seront utilisés, ce qui implique qu'aucun étiquetage supplémentaire est nécessaire pour ce programme médical d'urgence.
- Le produit doit être réceptionné par des membres désignés du personnel sur le site de traitement, puis manipulé et conservé correctement et en toute sécurité. Il devra être conservé dans un endroit sûr, auquel seuls le cardiologue traitant et les membres désignés du personnel du site auront accès. À la réception du produit, celui-ci devra être conservé dans le respect des consignes de conservation fournies par la brochure de l'investigateur.
- Afin de recevoir une quantité supplémentaire du produit pour le patient, le cardiologue traitant doit envoyer au médecin responsable du programme un formulaire de réapprovisionnement du patient propre au programme médical d'urgence. Avant que le patient ne reçoive le produit, le cardiologue traitant doit contrôler et confirmer que :
 - le patient tire parti du traitement de façon continue ;
 - tous les événements indésirables ont été rapportés conformément aux lois/réglementations locales ;
 - toutes les approbations locales pertinentes ont été obtenues conformément à ce qui est requis.
- Le cardiologue traitant devra également envoyer au médecin responsable du programme à Novartis un formulaire de réapprovisionnement du patient propre au programme médical d'urgence pour l'informer du retrait du patient.

Critères propres au programme médical d'urgence

1. Une demande indépendante, soumise par le cardiologue traitant, doit être reçue.
2. Le patient à traiter présente une maladie ou une affection grave ou menaçant le pronostic vital. Les autres options thérapeutiques qui sont, elles, approuvées et disponibles sur le marché ne permettent pas de le traiter efficacement, conformément aux recommandations cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité.
3. Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique portant sur Entresto et/ou un essai clinique avec un autre médicament sur l'indication envisagée pour ce programme.
4. Il existe un éventuel bénéfice pour le patient qui justifie le risque potentiel d'utiliser le traitement ; ce risque potentiel n'est pas déraisonnable compte tenu de la maladie ou de l'affection à traiter.
5. La mise à disposition du produit expérimental n'interférera pas avec l'instauration, la réalisation ou l'achèvement d'un essai clinique mené par Novartis Pharma nv-sa avec Entresto ou le programme de développement global.
6. La mise à disposition du produit, conformément à ce qui est décrit plus haut, est autorisée conformément aux lois et réglementations locales.

Durée du programme	<p>Entresto sera fourni gratuitement par Novartis Pharma nv-sa, au cas par cas, par le biais du pharmacien hospitalier. Entresto sera fourni conformément aux critères exposés dans ce programme, le plus tôt possible après la visite de fin d'étude auquel assistera le patient dans le cadre de l'étude parent (EOS/V299). Le traitement sera fourni pendant aussi longtemps qu'un bénéfice clinique sera observé pour le patient (conformément à l'évaluation du médecin traitant) ; ou jusqu'à l'une des situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le critère d'évaluation primaire de l'étude n'a pas été satisfait ; ou • Entresto est disponible sur le marché en Belgique pour l'indication prévue; ou • une altération du profil de sécurité ou un manque d'efficacité du produit sont observés ; ou • tous les patients sont sortis du programme médical d'urgence, selon la première de ces éventualités.
Conditions de distribution	<p>Pour soumettre une demande, les étapes suivantes sont à respecter :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le présent protocole devra être fourni au cardiologue traitant qui devra le lire attentivement, ce qui permettra d'avoir confirmation qu'il est formé sur le protocole. - Un formulaire de demande initiale / formulaire de déclaration du médecin devra être dûment complété par le cardiologue traitant. <p>Avant de soumettre la demande initiale pour garantir l'approvisionnement en Entresto du patient, celui-ci doit avoir été correctement informé par le cardiologue traitant des bénéfiques, de l'utilisation et des risques du traitement. Le patient doit donner son accord en signant le formulaire de consentement éclairé. Le cardiologue traitant doit s'assurer que le patient est éligible pour le programme, sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion décrits plus haut. Les patients peuvent décider à tout moment de mettre un terme à leur participation à ce programme. Le cardiologue traitant peut également décider de mettre un terme au traitement lorsqu'il est convaincu que la poursuite du traitement serait nocive pour le patient.</p> <p>Le formulaire de déclaration du cardiologue traitant comprend ce qui suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le médecin est personnellement responsable de l'utilisation d'un produit qui n'est pas (encore) disponible pour cette indication. - Le médecin prend en considération le risque que prend le patient à utiliser un médicament qui n'est actuellement pas autorisé pour l'indication étudiée. Il considère que le bénéfice potentiel pour le patient l'emporte sur les risques éventuels. - La maladie pour laquelle le médicament est requis est une maladie chronique, ou bien elle affecte sévèrement la santé du patient ou menace son pronostic vital, et elle ne peut pas être traitée de manière satisfaisante par les médicaments actuellement commercialisés en Belgique et approuvés pour cette indication. Le médecin demandeur doit faire part de ses motivations pour justifier la demande. Le médecin a informé le patient de tous les aspects du programme médical d'urgence d'une façon suffisamment claire et complète, et il a obtenu le consentement éclairé du patient au plus tard avant l'instauration du traitement par Entresto. - Le cardiologue traitant est entièrement conscient du contenu du protocole.

	<ul style="list-style-type: none"> - Le cardiologue traitant s'engage à signaler les événements indésirables (avec ou sans gravité), conformément à ce qui est demandé dans le protocole. <p>Le formulaire de demande initiale / formulaire de déclaration du médecin doit être faxé à Novartis Pharma nv-sa Belgique (+3222461866).</p> <p>Le médecin responsable du programme vérifiera que la demande est complète et évaluera la candidature et l'éligibilité du patient concernant son inclusion à l'étude.</p> <p>Le médicament est envoyé à la pharmacie de l'hôpital. La délivrance du médicament prendra environ cinq jours.</p> <p>Demande de réapprovisionnement : lorsqu'il sera nécessaire de réapprovisionner le médicament, le cardiologue traitant devra remplir un formulaire de réapprovisionnement et l'envoyer à Novartis Pharma nv-sa. Le médicament sera réapprovisionné après l'approbation du médecin responsable du programme ou son représentant.</p> <p>Tous les documents en lien avec ce programme médical d'urgence seront archivés par Novartis Pharma nv-sa en Belgique pendant au moins 10 ans. Les demandes d'inclusion des patients devront être archivées par le cardiologue responsable pendant au moins 10 ans.</p>
Responsable du programme	<p>Tahnee Sente Novartis Pharma nv-sa Medical Affairs Pharma Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvorde (Belgique) Tél. : +3222461611 medical-1.affairs@novartis.com</p> <p>Médecin responsable Dr. Stefaan Vancayzeele Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvorde (Belgique) stefaan.vancayzeele@novartis.com</p>
Modalités pour l'élimination du médicament	<p>Tout médicament non utilisé devra être renvoyé à Novartis Pharma nv-sa ou détruit dans un établissement adéquat dès que possible après le retrait du patient du programme médical d'urgence. Le médicament délivré sur demande individuelle, dans le contexte d'un programme médical d'urgence, pourra uniquement être utilisé par le patient pour lequel la demande a été formulée.</p> <p>Novartis Pharma nv-sa a une entente contractuelle avec Movianto, un entrepôt local tiers, qui garantit l'élimination d'Entresto et qui récupère Entresto pour toute destruction supplémentaire par Indaver.</p> <p>Veillez contacter Novartis Pharma nv-sa Belgique (medical-1.affairs@novartis.com) afin de prendre les dispositions pratiques nécessaires pour retourner le médicament à :</p> <p style="padding-left: 40px;">Movianto Belgium N.V., une filiale d'Owens & Minor Waterkeringstraat 1 B-9320 Aalst (Belgique)</p>

Informations concernant la notification de présomptions d'effets indésirables graves inattendus	Effets secondaires très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)		
	Pression artérielle basse (sensations vertigineuses, étourdissements)	Taux de potassium élevé dans le sang (mis en évidence par des analyses sanguines)	Diminution de la fonction rénale (insuffisance rénale)
	Effets secondaires fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)		
	Fatigue	Faiblesse	Faible taux de globules rouges (mis en évidence par des analyses sanguines)
	Mal de tête	Sensations vertigineuses	Faible taux de potassium dans le sang (mis en évidence par des analyses sanguines)
	Évanouissement	Toux	Pression artérielle basse (sensations vertigineuses, étourdissements) lors du passage de la position allongée ou assise à la position debout
	Diarrhée	Malaise (nausées)	Insuffisance rénale (aiguë) (maladie rénale sévère)
	Gastrite (douleur à l'estomac, nausées)	Sensation de tête qui tourne	Faible taux de sucre dans le sang (mis en évidence par des analyses sanguines)
	Effets secondaires peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)		
	Réaction allergique, accompagnée d'éruptions cutanées et de démangeaisons	Prurit	Éruption cutanée
	Sensations vertigineuses lors du passage de la position assise à la position debout	Réaction anaphylactique	Angio-œdème