

Product Name	Alpelisib
Active substance	Alpelisib/BYL719
Indication and conditions of use	<p>Compassionate Use Program with Alpelisib (BYL719) in combination with Fulvestrant or Letrozole for men and postmenopausal women with endocrine resistant hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-), locally advanced or metastatic breast cancer harboring a PIK3CA mutation, who have recurrence or progressed disease on or after an endocrine-based regimen, or after CDK4/6 inhibitor systemic treatment as well.</p> <p>Alpelisib is provided as 50-mg and 200-mg film coated tablets as individual patient supply, packaged in bottles. Alpelisib will be dosed on a flat scale of mg/day and not be adjusted to body weight or body surface area.</p> <p>In combination with other anti-neoplastic agents (Fulvestrant or Letrozole), Alpelisib will be administered at a starting dose of 300mg orally once daily on a continuous dosing schedule.</p> <p>The recommended dose of Fulvestrant (intramuscular injection) is 500 mg at intervals of one month, with an additional 500 mg dose given two weeks after the initial dose (cfr. standard of care). Letrozole is administered orally once daily at a dose of 2.5 mg (cfr. standard of care).</p> <p>Fulvestrant and Letrozole will not be provided by Novartis. These endocrine agents can only be administered according to the reimbursement criteria.</p>

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><b>Inclusion Criteria</b></p> <p>Patients eligible for inclusion have to meet all of the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient has signed the Informed Consent (ICF) prior to any eligibility evaluations being performed and is able to comply with treatment plan requirements.</li> <li>2. Patient is an adult male or female and <math>\geq 18</math> years old at the time of informed consent.</li> <li>3. Female patients need to be postmenopausal. Postmenopausal status is defined either by: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior bilateral oophorectomy</li> <li>• Age <math>\geq 60</math></li> <li>• Age <math>&lt; 60</math> and amenorrheic for <math>\geq 12</math> months in the absence of chemotherapy, tamoxifen, toremifene, or ovarian suppression and Follicle-stimulating Hormone (FSH) and estradiol in the postmenopausal range per local normal range</li> </ul> </li> <li>4. Patient has HR+/HER2- advanced (locoregionally recurrent not amenable to curative therapy or metastatic) breast cancer, and : <ul style="list-style-type: none"> <li>• has recurrence or progression of disease on or after an endocrine-based regimen either in adjuvant or metastatic setting, on or after CDK4/6 therapy in metastatic setting. Alpelisib should be combined with Fulvestrant.</li> </ul> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• has recurrence or progression of disease on or after an endocrine-based regimen either in adjuvant or metastatic setting, on or after CDK4/6 therapy in metastatic setting, but cannot receive Fulvestrant in combination with Alpelisib. In this case, Alpelisib can be combined either with an NSAID. However, patient should have exhausted all approved and commercially available alternative treatments in accordance to national or international guidelines.</li> </ul> </li> <li>5. Patient has a histologically and/or cytologically confirmed diagnosis of ER+ and/or PgR+ breast cancer by local laboratory.</li> <li>6. Patient has identified PIK3CA mutated status, determined in tumor tissue or plasma by the local laboratory.</li> <li>7. The Patient is not eligible for participation in any ongoing clinical trials with Alpelisib. In order to have the latest up-to-date status of recruiting clinical trials, the treating physicians can refer to the <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> website.</li> <li>8. Patient has adequate bone marrow and organ function as defined by the following laboratory values: <ul style="list-style-type: none"> <li>Absolute Neutrophil Count (ANC) <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math></li> <li>Platelets <math>\geq 100 \times 10^9/L</math></li> <li>Hemoglobin <math>\geq 9.0</math> g/dL</li> <li>INR <math>\leq 1.5</math></li> </ul> </li> </ol>
---	--

Potassium, magnesium and calcium (corrected for albumin), within normal limits for the institution, or  $\leq$  Grade 1 severity according to NCI-CTCAE version 4.03 if judged clinically not significant by the investigator.

Serum creatinine  $\leq 1.5 \times$  ULN and/or creatinine clearance  $> 50\%$  LLN (Lower Limit of Normal).

Total serum bilirubin  $< ULN$  (or  $\leq 1.5 \times ULN$  if liver metastases are present; or total bilirubin  $\leq 3.0 \times ULN$  with direct bilirubin within normal range in patients with Gilbert's Syndrome)

In absence of liver metastases, alanine aminotransferase (AST) and aspartate aminotransferase (ALT)  $\leq 2.5 ULN$  (or  $< 5.0 \times ULN$  if liver metastases are present).

Fasting plasma glucose (FPG)  $\leq 140\text{mg/dL}$  or  $\leq 7.7 \text{ mmol/L}^*$  and Glycosylated Hemoglobin (HbA1c)  $\leq 6.4\%$  (both criteria have to be met).

\* For patients with FPG  $\geq 100 \text{ mg/dL}$  and/or HbA1c  $\geq 5.7\%$  (i.e. threshold for pre-diabetes) at screening, recommend lifestyle changes according to ADA guidelines, i.e. dietary advice (e.g. small frequent meals, low carbohydrate content, high fiber, balancing carbohydrate intake over the course of the day, three small meals and 2 small snacks rather than one large meal) and exercise. A consultation with a diabetologist is highly recommended.

In case of FPG  $>140\text{mg/dL}$  ( $7.7 \text{ mmol/L}$ ), the glycaemia should first be stabilized to values  $\leq 140\text{mg/dL}$  ( $7.7 \text{ mmol/L}$ ) before inclusion.

9. Patient is deemed by the Treating Physician to have the initiative and means to be compliant with the treatment plan (treatment and follow-up requested by the Treating Physician).

#### Exclusion Criteria

Patients eligible for this Treatment Plan must not meet any of the following criteria:

1. Patient has history of hypersensitivity to any drugs or metabolites of similar chemical classes as Alpelisib, nor hypersensitivity to the combined endocrine agent, nor to gosereline (for male patients only).
2. Patients with visceral crisis. Visceral crisis is defined by the ABC4 guidelines as severe organ dysfunction as assessed by signs and symptoms, laboratory studies and rapid progression of disease. A visceral crisis requires treatment that has a quick effect.
3. Patient with established diagnosis of diabetes mellitus type I, or uncontrolled type II.
4. Patient has a known history of Steven Johnson's syndrome or toxic epidermal necrolysis.
5. Patient has a known history of HIV infection (testing not mandatory) infection.

6. Patient has had major surgery within 14 days prior to starting treatment with Alpelisib or has not recovered from major side effects.

7. Patient has not recovered to grade 1 or better (except alopecia) from side effects of any prior antineoplastic therapies.

8. Patient has other prior or concurrent malignancy (except for the following: adequately treated basal cell or squamous cell skin cancer, or other adequately treated in situ cancer, early gastric or GI cancer resected completely by endoscopy procedures or any other cancer from which the patient has been disease free for  $\geq 3$  years).

9. Patient has central nervous system (CNS) involvement, except for patients fulfilling the following 3 criteria:

- Completed prior therapy (including radiation and/or surgery) for CNS metastases  $\geq 28$  days prior to the start of program treatment and
- CNS tumor is clinically stable at the start of program treatment and
- Patient is not receiving steroids and/or enzyme inducing anti-epileptic medications for brain metastases

10. Patient has impairment of gastrointestinal (GI) function or GI disease that may significantly alter the absorption of Alpelisib (e.g., ulcerative diseases, uncontrolled nausea, vomiting, diarrhea, malabsorption syndrome, or small bowel resection).

11. Patients who have other concurrent severe and/or uncontrolled medical conditions that would, in the Treating Physician's judgment, contraindicate patient participation in the individual patient program .

12. Patient who is concurrently being treated with drugs known to be strong inhibitors or inducers of the isoenzyme CYP3A; switching to different medications prior to start of program treatment is allowed within at least 5 days prior to starting program treatment.

13. Patient is currently receiving or has received high-dose systemic corticosteroids  $\leq 2$  weeks prior to starting treatment, or who have not fully recovered from side effects of such treatment.

- Note: The following uses of corticosteroids are permitted: low-dose systemic corticosteroids (equivalent to prednisone  $\leq 10\text{mg/day}$ ), topical applications (e.g., for rash), inhaled sprays (e.g., for obstructive airway diseases), eye drops or local injections (e.g., intra-articular).

14. Patient has a history of non-compliance to medical regimen or inability to grant consent.

15. Male patient who does not apply highly effective contraception during the treatment with Alpelisib and through the duration as defined below after the final dose of Alpelisib. Sexually active males should use a condom during intercourse while taking drug and for at least 4 weeks after stopping Alpelisib and should not father a child in this period. A condom is required to be used also by vasectomized men in order to prevent delivery of the drug via seminal fluid

Duration of the program	<p>Alpelisib will be provided free of charge by Novartis Pharma on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the Compassionate Use Program until the product will be commercially available in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</p> <p>Novartis Pharma can end this program at any time. Inclusion in this program will end when drug reimbursement is obtained or when Novartis Pharma decides to discontinue this program in case of reimbursement refusal for this indication or in the light of newly emerged scientific data. The treating physician can also decide according to his clinical judgment to discontinue treatment, if the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment. The patient can also decide at any time to end her/his participation.</p>
Conditions of distribution	Total duration between unsolicited request and delivery of the medication will be approximately 10 working days. The medication is sent to the hospital pharmacy of the hospital of the treating physician.
Responsible of the program	<p><b>Responsible for the program</b> Mr. Joao-Louiz Marques-Trindade Medical Advisor Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)477 26 31 10 jmarquestrindade@novartis.com</p> <p><b>Responsible physician for this program</b> Dr. Sandra Amaral, MD Medical Director Novartis Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0) 479 92 11 88 sandramargarida.amaral@novartis.com</p> <p><b>Persons available for questions</b> Mr. Joao-Louiz Marques-Trindade Medical Advisor Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)477 26 31 10 jmarquestrindade@novartis.com</p>

<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medication needs to be returned to Novartis Pharma or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Compassionate use program. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Compassionate use program can only be used for that particular patient.</p>
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>Hyperglycemia has been observed in both pre-clinical and clinical trials. Hyperglycemia is usually reversible and may or may not be accompanied by clinical symptoms. The first manifestation of hyperglycemia may be assessed by lab values only.</p> <p>Skin toxicity, mainly in the form of maculopapular rash or generalized rash, often accompanied by pruritus, has been observed in clinical trials.</p> <p>Clinical experience shows that nausea, vomiting and diarrhea are common adverse events when Alpelisib is administered either as a single agent or in combination.</p> <p>Pneumonitis/acute interstitial pneumonitis/ interstitial lung disease has been reported with Alpelisib across all studies.</p>

Nom du médicament	Alpelisib
Nom de la substance active	Alpelisib/BYL719
Indication et conditions d'utilisation	<p>Programme d'usage compassionnel de l'Alpelisib (BYL719) en combinaison avec Fulvestrant ou Letrozole chez des hommes et des femmes postménopausées souffrant d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH+) / HER2 négatif (HER2-) métastatique, porteur d'une mutation PIK3CA, qui ont rechuté ou sont progressifs après un traitement hormonal ou après un traitement systémique par inhibiteur CDK4/6 préalable pour leur maladie avancée ou métastatique.</p> <p>L'Alpelisib est fourni à chaque patient sous forme de comprimés pelliculés de 50 mg et 200 mg, conditionnés en flacons. La dose d'alpelisib sera définie uniformément en mg/jour sans tenir compte du poids corporel ou de la surface corporelle.</p> <p>L'Alpelisib sera administré à une dose initiale de 300 mg par voie orale une fois par jour selon un schéma d'administration continu, en association avec d'autres agents antinéoplasiques (Fulvestrant ou Letrozole).</p> <p>La dose recommandée de Fulvestrant (injection intramusculaire) est 500 mg à des intervalles d'un mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg administrée deux semaines après la dose initiale (cfr. standard of care).</p> <p>Le Letrozole est administré par voie orale une fois par jour à la dose de 2,5 mg (cfr. standard of care).</p> <p>Le Fulvestrant et le Letrozole ne seront pas fournis par Novartis. Ces thérapies hormonales ne peuvent être administrées que selon les critères de remboursement.</p>

<p>Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme</p>	<p><b>Critères d'inclusion</b></p> <p>Les patients éligibles à l'inclusion doivent remplir tous les critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le patient a signé le consentement éclairé (FCE) avant de subir toute évaluation d'éligibilité, et est en mesure de se conformer aux exigences du plan de traitement.</li> <li>2. Le patient est un adulte homme ou femme dont l'âge est <math>\geq 18</math> ans au moment du consentement éclairé.</li> <li>3. Les femmes doivent être ménopausées. Le statut post-ménopausique est défini soit par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une ovariectomie bilatérale antérieure</li> <li>• Âge <math>\geq 60</math></li> <li>• Âge <math>&lt; 60</math> ans et aménorrhéique (absence de règles) pour <math>\geq 12</math> mois en l'absence de chimiothérapie, de tamoxifène, de torémifène, ou de suppression ovarienne et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'estradiol situé dans la fenêtre postménopausique par rapport aux normes locale</li> </ul> </li> <li>4. Le patient souffre d'un cancer du sein RH+/HER2- avancé au stade métastatique résistant (récidive locorégionale ne se prêtant pas à une thérapie curative ou métastatique), et : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Présente une récurrence ou une progression de la maladie sous ou après un traitement endocrinien, soit en adjuvant soit dans un contexte métastatique, ainsi que sous ou après un traitement systémique par inhibiteur CDK4/6. L'Alpelisib doit être associé au Fulvestrant.</li> </ul> <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Présente une récurrence ou une progression de la maladie sous ou après un traitement endocrinien, soit en adjuvant soit dans un contexte métastatique, ainsi que sous ou après un traitement systémique par inhibiteur CDK4/6, mais ne peut pas recevoir de Fulvestrant combiné avec Alpelisib. Dans ce cas, l'Alpelisib peut être combiné avec un AINS. Cependant, le patient doit avoir épuisé tous les traitements alternatifs approuvés et disponibles dans le commerce, conformément aux directives nationales ou internationales.</li> </ul> </li> <li>5. La patiente a un diagnostic de cancer du sein ER+ et/ou PgR+ confirmé histologiquement et/ou cytologiquement par un laboratoire local.</li> <li>6. Le patient présente une mutation identifiée du gène PIK3CA, déterminée par le laboratoire local.</li> <li>7. Le patient n'est pas éligible pour participer à un autre essai clinique en cours impliquant l'Alpelisib. Pour connaître le statut le plus à jour des essais cliniques en cours de recrutement, les médecins traitants sont invités à consulter le site web <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>.</li> <li>8. Le patient présente un fonctionnement adéquat de la moelle osseuse et des organes, déterminé par les valeurs d'analyses biologiques suivantes : <p style="text-align: center;">Numération absolue des neutrophiles (NAN) <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math></p> </li> </ol>
--	--



	<p>Plaquettes <math>\geq 100 \times 10^9/L</math></p> <p>Hémoglobine <math>\geq 9,0 \text{ g/dL}</math></p> <p>INR <math>\leq 1,5</math></p> <p>Taux de potassium, sodium et calcium (corrigés en fonction de l'albumine) dans l'intervalle des valeurs normales pour l'établissement, ou d'une sévérité de grade <math>\leq 1</math> selon la classification NCI-CTCAE version 4.03, si jugé cliniquement non significatif par l'investigateur.</p> <p>Taux de créatinine sérique <math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math> et/ou clairance de la créatinine <math>&gt; 50 \% \text{ LIN}</math> (limite inférieure de la normale).</p> <p>Taux de bilirubine sérique totale <math>&lt; \text{LSN}</math> (ou <math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math> en présence de métastases hépatiques ; ou bilirubine totale <math>\leq 3,0 \times \text{LSN}</math> avec une bilirubine conjuguée dans l'intervalle des valeurs normales chez les patients présentant un syndrome de Gilbert).</p> <p>En absence de métastase hépatique, taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) <math>\leq 2,5 \text{ LSN}</math> (ou <math>&lt; 5,0 \times \text{LSN}</math> en présence de métastases hépatiques).</p> <p>Taux de glucose plasmatique à jeun (GPJ) <math>\leq 140 \text{ mg/dL}</math> ou <math>\leq 7,7 \text{ mmol/L}^*</math> et hémoglobine glyquée (HbA1c) <math>\leq 6,4 \%</math> (les deux critères doivent être remplis).</p> <p>* Pour les patients présentant un GPJ <math>\geq 100 \text{ mg/dL}</math> et/ou une HbA1c <math>\geq 5,7 \%</math> (c.-à-d. le seuil prédiabétique) à la sélection, il est recommandé de modifier leur style de vie conformément aux directives de l'ADA, en intégrant conseils diététiques (p. ex. repas légers fréquents, repas à faible teneur en glucides, à teneur élevée en fibres, apport équilibré des glucides tout au long de la journée, trois repas légers et 2 petits en-cas plutôt qu'un gros repas) et exercices. Il est vivement conseillé de consulter un diabétologue.</p> <p>En cas de GFP <math>&gt; 140 \text{ mg/dL}</math> (<math>7,7 \text{ mmol/L}</math>), la glycémie doit d'abord être stabilisée à un niveau <math>\leq 140 \text{ mg/dL}</math> (<math>7,7 \text{ mmol/L}</math>) avant l'inclusion.</p> <p>9. Selon l'avis du médecin traitant, le patient est en mesure de prendre l'initiative et souhaite se conformer au plan de traitement (traitement et suivi requis par le médecin traitant).</p> <p><b>Critères d'exclusion</b></p> <p>Les patients éligibles à ce plan de traitement ne doivent correspondre à aucun des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le patient présente des antécédents d'hypersensibilité à un quelconque médicament ou métabolite d'une classe chimique similaire à celle de l'Alpelisib, ou d'hypersensibilité à l'agent endocrinien associé ou à la goséréline (pour les patients masculins uniquement).</li> <li>2. Patients en crise viscérale. La crise viscérale est définie par les guidances ABC4 comme un dysfonctionnement grave d'un organe caractérisé par des signes et des symptômes, des tests de laboratoire et une progression rapide de la maladie. Une crise viscérale nécessite un traitement à un effet rapide.</li> <li>3. Le patient présente un diabète sucré type I, ou un diabète sucré non contrôlé</li> </ol>
--	---

de type II.

4. Le patient a des antécédents connus de syndrome de Steven Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique

5. Le patient présente un antécédent connu d'infection par le VIH (test non obligatoire).

6. Le patient a subi une chirurgie majeure au cours des 14 jours précédant le début du traitement par l'Alpelisib, ou ne s'est pas rétabli d'effets secondaires majeurs.

7. Les effets secondaires dont souffre le patient en lien avec tout traitement antinéoplasique antérieur n'ont pas régressé jusqu'au grade 1 ou moins (à l'exception de l'alopecie).

8. Le patient présente une autre tumeur maligne antérieure ou concomitante (excepté pour les cas suivants : carcinome basocellulaire ou spinocellulaire cutané traité adéquatement, ou autre cancer in situ traité adéquatement, cancer gastrique ou GI au stade précoce réséqué complètement par procédures endoscopiques ou tout autre cancer n'ayant pas récidivé pendant  $\geq 3$  ans).

9. Le patient présente une atteinte du système nerveux central (SNC), à l'exception des patients répondant aux 3 critères suivants :

- Avoir terminé un traitement préalable (y compris une radiothérapie et/ou une chirurgie) pour des métastases du SNC  $\geq 28$  jours avant le début du traitement du programme et
- La tumeur du SNC est cliniquement stable au début du programme de traitement et
- Le patient ne reçoit pas de stéroïdes et/ou de médicaments antiépileptiques inducteurs d'enzymes pour les métastases cérébrales

10. Le patient présente des troubles de la fonction gastro-intestinale (GI) ou une maladie GI susceptibles d'altérer significativement l'absorption de l'Alpelisib (p.ex. maladies ulcéreuses, nausées non contrôlées, vomissements, diarrhées, syndrome de malabsorption ou résection de l'intestin grêle).

11. Les patients souffrant d'autres troubles médicaux concomitants sévères et/ou non contrôlés qui, de l'avis du médecin traitant, constitueraient une contre-indication à la participation de ces patients au programme .

12. Patient qui est traité simultanément avec des médicaments connus pour être de puissants inhibiteurs ou inducteurs de l'isoenzyme CYP3A ; changer de médicament avant le début du traitement du programme est autorisé au moins dans les 5 jours précédant le début du traitement par l'Alpelisib

13. Le patient est actuellement traité par des corticoïdes systémiques ou l'a été dans un délai  $\leq 2$  semaines avant de commencer le traitement par l'Alpelisib, ou ne s'est pas complètement rétabli des effets secondaires du traitement en question.

- Note : Les utilisations suivantes de corticostéroïdes sont autorisées : corticostéroïdes systémiques à faible dose (équivalent à la prednisone  $\leq 10$ mg/jour), applications topiques (par exemple, pour les éruptions cutanées), pulvérisations par inhalation (par exemple, pour les

	<p>maladies obstructives des voies respiratoires), gouttes oculaires ou injections locales (par exemple, intra-articulaires).</p> <p>14. Le patient présente un antécédent de non-respect du traitement médical ou d'incapacité à accorder son consentement.</p> <p>15. Patient de sexe masculin qui n'applique pas un mode de contraception adéquat pendant le traitement par Alpelisib et pendant la durée définie ci-après après la dernière dose d'Alpelisib. Les hommes sexuellement actifs doivent utiliser un préservatif lors des rapports sexuels pendant la prise du médicament et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par Alpelisib et ne doivent pas concevoir un enfant pendant cette période. Un préservatif doit également être utilisé par les hommes vasectomisés afin d'empêcher l'administration du médicament par le liquide séminal</p>
--	--

Durée	<p>L'Alpelisib sera fourni gratuitement par Novartis Pharma, sur la base de chaque patient pris individuellement, selon les critères stipulés dans ce programme, depuis le démarrage du programme d'usage compassionnel et jusqu'à ce que le produit soit disponible sur le marché en Belgique dans l'indication prévue ou, selon ce qui se produit en premier, jusqu'à ce que le patient, de l'avis clinique du médecin traitant, ne retire plus de bénéfices de la poursuite du traitement.</p> <p>Novartis Pharma peut mettre fin à ce programme à tout moment. L'inclusion dans ce programme prendra fin à l'obtention du remboursement du médicament ou lorsque Novartis Pharma décidera d'y mettre un terme, en cas de refus de remboursement pour cette indication ou à la lumière de données scientifiques nouvellement portées à sa connaissance. Le médecin traitant peut également décider, en s'appuyant sur son jugement clinique, d'interrompre le traitement si le patient ne retire plus de bénéfices de la poursuite du traitement. Le patient peut également décider de cesser de participer à tout moment.</p>
Conditions de distribution	<p>La durée totale entre la demande non sollicitée et la livraison du médicament sera d'environ 10 jours ouvrables. Le médicament est livré à la pharmacie de l'hôpital du médecin traitant.</p>
Responsable	<p><b>Responsable du programme</b> Mr. Joao-Louiz Marques-Trindade Medical Advisor Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)477 26 31 10 jmarquestrindade@novartis.com</p> <p><b>Médecin responsable de ce programme</b> Dr. Sandra Amaral, MD Medical Director Novartis Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0) 479 92 11 88 sandramargarida.amaral@novartis.com</p> <p><b>Personnes disponibles en cas de questions</b> Mr. Joao-Louiz Marques-Trindade Medical Advisor Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)477 26 31 10 jmarquestrindade@novartis.com</p>

<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament non utilisé doit être renvoyé à Novartis Pharma ou détruit dans une infrastructure appropriée le plus rapidement possible après la sortie du patient du programme d'usage compassionnel. Les médicaments livrés suite à une requête pour un patient, en particulier dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, doivent être exclusivement administrés au patient concerné.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Une hyperglycémie a été observée lors des essais précliniques et cliniques. L'hyperglycémie est généralement réversible et peut éventuellement s'accompagner de symptômes cliniques. Les premiers signes d'une hyperglycémie ne peuvent être évalués que par des tests de laboratoire.</p> <p>Une toxicité cutanée, principalement sous forme d'une éruption maculopapuleuse ou généralisée, souvent accompagnée d'un prurit, a été observée lors d'essais cliniques.</p> <p>L'expérience clinique montre que les nausées, vomissements et diarrhées sont des effets secondaires communs lorsque l'Alpelisib est administré seul ou en association.</p> <p>Des cas de pneumopathie inflammatoire/pneumonie interstitielle aiguë/pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de toutes les études menées avec l'Alpelisib.</p>

Naam geneesmiddel	Alpelisib
Naam actieve substantie	Alpelisib/BYL719
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>'Compassionate use'-programma met Alpelisib (BYL719) in combinatie met Fulvestrant of Letrozole voor postmenopauzale vrouwen en mannen met endocriene resistente hormoonreceptorpositieve (HR+) HER2-negatieve (HER2-) gemetastaseerde borstkanker, met PIK3CA mutatie die hervallen of progressief zijn na een hormonale behandeling of na een voorafgaande behandeling met een CDK4/6 inhibitor voor hun gevorderde of gemetastaseerde ziekte.</p> <p>Alpelisib wordt geleverd in de vorm van filmomhulde tabletten van 50 mg en 200 mg, verpakt in flesjes, en de hoeveelheid wordt per patiënt bepaald. Alpelisib wordt gegeven in een vaste dosis van mg/dag en wordt niet aangepast aan het lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak.</p> <p>Alpelisib wordt in een doorlopend doseringsschema één keer per dag oraal toegediend in een startdosis van 300 mg in combinatie met andere anti-neoplastische middelen (Fulvestrant of Letrozole).</p> <p>De aanbevolen dosis Fulvestrant (intramusculaire injectie) is 500mg met een interval van 1 maand en een bijkomstige injectie van 500mg twee weken na de startdosis (cfr. standard of care). Letrozole wordt éénmaal per dag oraal ingenomen met een dosering van 2,5mg (cfr. standard of care).</p> <p>Fulvestrant en Letrozole worden niet door Novartis verstrekt. Deze endocriene agentia kunnen enkel worden toegediend volgens de terugbetalingscriteria.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p><b>Inclusiecriteria</b></p> <p>Patiënten die in aanmerking komen voor inclusie moeten aan alle volgende criteria voldoen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. De patiënt heeft het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) ondertekend voorafgaand aan de geschiktheidstests en is in staat om zich aan de vereisten van het behandelingsplan te houden.</li> <li>2. De patiënt is een volwassen man of vrouw en is <math>\geq 18</math> jaar op het moment van de geïnformeerde toestemming.</li> <li>3. Vrouwelijke patiënten moeten postmenopauzaal zijn. Postmenopauzale status wordt als volgt bepaald: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voorafgaande verwijdering van beide eierstokken</li> <li>• Leeftijd <math>\geq 60</math></li> <li>• Leeftijd <math>&lt; 60</math> en geen maandstonden sinds <math>\geq 12</math> maanden in afwezigheid van chemotherapie, tamoxifen, toremifene, of hormonale onderdrukking zodat het follikel stimulerend hormoon (FSH) en estradiol postmenopauzale waarden aannemen.</li> </ul> </li> <li>4. Patiënt heeft HR+/HER2- gevorderde borstkanker, en : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heeft treugkerende of progressieve ziekte na of tijdens een hormonale behandeling in adjuvante of gemetastaseerde fase of na CDK4/6 inhibitor behandeling in gemetastaseerde fase. Alpelisib moet gecombineerd worden met Fulvestrant.</li> </ul> </li> </ol> <p>OF</p>

- Heeft terugkerende of progressieve ziekte na of tijdens een hormonale behandeling in adjuvante of gemetastaseerde fase of na CDK4/6 inhibitor behandeling in gemetastaseerde fase maar komt niet in aanmerking voor behandeling met Fulvestrant in combinatie met Alpelisib. In dit geval moet Alpelisib gecombineerd worden met een andere NSAï. In overeenstemming met nationale en internationale richtlijnen moet de patiënt alle goedgekeurde en beschikbare behandelingen gekregen hebben.

5. Patiënt heeft een histologisch en / of cytologisch bevestigde diagnose van ER + en / of PgR+ borstkanker door lokaal laboratorium .

6. De patiënt heeft een geïdentificeerde PIK3CA gemuteerde status zoals vastgesteld door het lokale laboratorium.

7. De patiënt komt niet in aanmerking voor deelname aan bestaande klinische studies met alpelisib. Om de nieuwste up-to-date status van rekruterende klinische studies te hebben, kunnen de behandelende artsen de website [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) raadplegen.

8. De patiënt heeft een toereikende beenmerg- en orgaanfunctie zoals gedefinieerd aan de hand van de volgende laboratoriumwaarden:

Absoluut neutrofielenaantal (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/L$

Bloedplaatjes  $\geq 100 \times 10^9/L$

Hemoglobine  $\geq 9,0 \text{ g/dL}$

INR  $\leq 1,5$

Kalium, magnesium en calcium (gecorrigeerd voor albumine), binnen de normale limieten voor het instituut, of ernst  $\leq$  Graad 1 volgens NCI-CTCAE versie 4.03 als de onderzoeker het klinisch niet significant acht.

Serumcreatinine  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  en/of creatinineklaring  $> 50\% \text{ LLN}$  (onderlimiet van de normaalwaarde).

Totaal serumbilirubine  $< \text{ULN}$  (of  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  als er levermetastasen aanwezig zijn; of totaal bilirubine  $\leq 3,0 \times \text{ULN}$  met direct bilirubine binnen de normale waarden bij patiënten met Syndroom van Gilbert)

Bij afwezigheid van levermetastasen, alanineaminotransferase (AST / GOT) en aspartaataminotransferase (ALT / GPT)  $\leq 2,5 \text{ ULN}$  (or  $< 5,0 \times \text{ULN}$  als er levermetastasen aanwezig zijn).

Plasmaglucose wanneer nuchter (FPG)  $\leq 140 \text{ mg/dL}$  of  $\leq 7,7 \text{ mmol/L}^*$  en geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c)  $\leq 6,4\%$  (aan beide criteria moet worden voldaan).

\* Raad veranderingen in levensstijl aan voor patiënten met FPG  $\geq 100 \text{ mg/dL}$  en/of HbA1c  $\geq 5,7\%$  (d.w.z. de drempelwaarden voor prediabetes) bij de screening, zoals voedingsadvies (bijv. meerdere maar kleinere maaltijden per dag, lage hoeveelheid koolhydraten, veel vezels, inname van koolhydraten verspreiden over de dag, beter drie kleine maaltijden en twee snacks dan één grote maaltijd) en bewegen. Een consult met een diabetoloog is ten eerste aanbevolen.

In geval de FPG waarde  $>140\text{mg/dL}$  ( $7.7 \text{ mmol/L}$ ) moet de glycemie

	<p>waarde eerst gestabiliseerd worden tot <math>\leq 140</math>mg/dL (7.7 mmol/L) alvorens de behandeling met Alpelisib te starten.</p> <p>9. Volgens het oordeel van de behandelende arts heeft de patiënt het initiatief genomen voor de behandeling en is hij/zij in staat het behandelingsplan te volgen (behandeling en follow-up verzocht door de behandelende arts).</p> <p><b>Exclusiecriteria</b></p> <p>Patiënten die in aanmerking komen voor dit behandelingsplan mogen aan geen van de volgende criteria voldoen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor geneesmiddelen of metaboliëten van met alpelisib vergelijkbare chemische klassen, of een overgevoeligheid voor het gecombineerde endocriene middel, of voor gosereline (alleen voor mannen).</li> <li>2. Patiënten met een viscerale crisis. Een viscerale crisis wordt gedefinieerd door de ABC4 richtlijnen als ernstige symptomatische storing van de werking van de organen met snelle progressie van de ziekte. Een viscerale crisis vereist een behandeling die snel effect heeft.</li> <li>3. Patiënt met bevestigde diagnose van diabetes mellitus type I, of niet gecontroleerde type II.</li> <li>4. Patiënt met een gekende voorgeschiedenis van Steven Johnson's syndroom of toxische epidermale necrolyse.</li> <li>5. Patiënt met een gekende voorgeschiedenis van HIV infectie (test is niet verplicht)</li> <li>6. Patiënt had een ernstige chirurgische ingreep binnen de 14 dagen voor start alpelisib behandeling of is niet hersteld van de ernstige ingreep.</li> <li>7. Patiënt is niet hersteld tot grade 1 or beter (alopecia uitgezonderd) van nevenwerkingen ten gevolge van voorafgaande antineoplastische behandelingen</li> <li>8. Patiënt heeft andere maligniteiten (uitgezonderd: adequaat behandeld basaal cel of plaveiselcel huid kanker, of ander adequaat behandelde in-situ kanker, vroegtijdig ontdekte gastro-intestinale (GI) kanker of GI kanker die endoscopisch verwijderd werd of elke andere kanker van dewelke de patiënt sinds <math>\geq 3</math> years hersteld is).</li> <li>9. Patiënt heeft een aantasting van het centraal zenuwstelsel(CNS) , behalve voor patiënten die voldoen aan de volgende 3 criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voorafgaande behandelingen (inclusief bestraling en/of chirurgie) voor CNS metastasen zijn gestopt <math>\geq 28</math> days alvorens Alpelisib te starten.</li> <li>• CNS tumor is klinisch stabiel bij de start van de Alpelisib behandeling en</li> <li>• Patiënt wordt niet behandeld met steroïden en/of anti-epileptica voor hersenmetastasen</li> </ul> </li> <li>10. Patiënt heeft een verminderde gastrointestinale (GI) werking of een GI aandoening die de absorptie van alpelisib sterk kan wijzigen (bvb., ulceratieve</li> </ol>
--	--



aandoeningen, niet gecontroleerde misselijkheid, braken, diarree, malabsorptie syndroom, of verwijdering dunne darm).

11. Patiënten met andere ernstige niet gecontroleerde medische aandoeningen die volgens de Behandelende arts contra indicaties zijn voor behandeling met alpelisib.

12. Patiënt die momenteel behandeld wordt met medicatie gekend als sterke inhibitoren of versterkers van het isoenzyme CYP3A; omschakeling naar andere medicatie minstens 5 dagen voor start van alpelisib is toegelaten .

13. De patiënt krijgt momenteel systemisch hoge dosissen corticosteroiden, of heeft die  $\leq 2$  weken vóór het starten met alpelisib gekregen, of is niet volledig hersteld van de bijwerkingen van die behandeling.

- Nota: het volgende gebruik van corticosteroiden is toegestaan: laag gedoseerde systemische corticosteroiden (equivalent aan prednison  $\leq 10$  mg / dag), plaatselijke toepassingen (bijv. Voor huiduitslag), geïnhaleerde sprays (bijv. Voor obstructieve luchtwegaandoeningen), oogdruppels of lokaal injecties (bijv. intra-articulair).

14. Uit de voorgeschiedenis van de patiënt blijkt dat hij/zij zich niet aan medische regimes kan houden of dat hij/zij niet in staat is toestemming te verlenen.

15. Sexueel actieve mannen moeten gebruik maken van een condoom tijdens de behandeling met Alpelisib en dit tot 4 weken nadat de behandeling werd stopgezet. Een condoom is ook noodzakelijk voor mannen die een vasectomie ondergaan hebben omdat de medicatie via het zaadvocht kan overgedragen worden.

Looptijd	<p>Alpelisib wordt gratis verstrekt door Novartis Pharma per individuele patiënt volgens de criteria die staan vermeld in dit programma, vanaf de opzet van het 'Compassionate use'-programma totdat het product in België in de handel komt voor de voorziene indicatie of totdat, naar het klinische oordeel van de behandelende arts, de patiënt geen baat meer heeft bij voortzetting van de behandeling, naargelang wat zich het eerst voordoet.</p> <p>Novartis Pharma kan dit programma op elk moment beëindigen. De inclusie in dit programma eindigt wanneer terugbetaling van het geneesmiddel is verkregen of wanneer Novartis Pharma beslist dit programma te beëindigen in geval van afwijzing van de terugbetaling voor deze indicatie of naar aanleiding van nieuwe wetenschappelijke gegevens. De behandelende arts kan ook volgens zijn/haar klinische oordeel beslissen de behandeling stop te zetten als de patiënt geen baat meer heeft bij voortzetting van de behandeling. De patiënt mag ook te allen tijde beslissen zijn/haar deelname te beëindigen.</p>
Distributievoorwaarden	<p>De verwachte duur tussen de spontane aanvraag en de levering van de medicatie bedraagt ongeveer 10 werkdagen. De medicatie wordt naar de ziekenhuisapotheek gestuurd van het ziekenhuis waar de behandelende arts werkzaam is.</p>
Verantwoordelijke	<p><b>Verantwoordelijke voor het programma</b>  Mr. Joao-Louiz Marques-Trindade  Medical Advisor Oncology  Medialaan 40 bus 1  B-1800 Vilvoorde  Belgium  Tel: +32 (0)477 26 31 10  jmarquestrindade@novartis.com</p> <p><b>Verantwoordelijke arts voor dit programma</b>  Dr. Sandra Amaral, MD  Medical Director Novartis Oncology  Medialaan 40 bus 1  B-1800 Vilvoorde  Belgium  Tel: +32 (0) 479 92 11 88  sandramargarida.amaral@novartis.com</p> <p><b>Personen bij wie u met vragen terecht kunt</b>  Mr. Joao-Louiz Marques-Trindade  Medical Advisor Oncology  Medialaan 40 bus 1  B-1800 Vilvoorde  Belgium  Tel: +32 (0)477 26 31 10  jmarquestrindade@novartis.com</p>

<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Alle ongebruikte medicatie moet, zo snel mogelijk nadat de patiënt is gestopt met het 'Compassionate use'-programma, worden teruggegeven aan Novartis Pharma of worden vernietigd op een daarvoor geschikte locatie. De medicatie die wordt verstrekt na een aanvraag voor een individuele patiënt in het kader van een 'Compassionate use'-programma, mag uitsluitend voor die bepaalde patiënt worden gebruikt.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Hyperglycemie is waargenomen in zowel preklinische als klinische studies. Hyperglycemie is gewoonlijk omkeerbaar en gaat al dan niet gepaard met klinische symptomen. De eerste tekenen van hyperglycemie kunnen alleen door middel van laboratoriumtests worden vastgesteld.</p> <p>Huidaandoeningen, voornamelijk in de vorm van maculopapuleuze uitslag of gewone uitslag, vaak gepaard met pruritus, zijn waargenomen in klinische studies.</p> <p>Uit klinische ervaring blijkt dat misselijkheid, braken (overgeven) en diarree vaak voorkomende bijwerkingen zijn wanneer Alpelisib alleen of in combinatie wordt toegediend.</p> <p>Longontsteking/acute interstitiële longontsteking/interstitiële longziekte is in alle studies gemeld bij gebruik van Alpelisib.</p>