

Samengevatte informatie\_Nederlands

## Summarized Information\_English

Product Name	Ipatasertib
Active substance	Ipatasertib
Indication and conditions of use	<p>Treatment to be used in combination with paclitaxel of PIK3CA/AKT1/PTEN-altered, locally advanced or metastatic, triple-negative breast cancer or hormone-receptor-positive, HER2-negative breast cancer</p> <p>The ipatasertib drug product is intended for oral administration and is provided as a film-coated tablet formulation. The dose of ipatasertib is 400 mg once a day (QD) on Days 1-21 of each 28-day cycle.</p> <p>Each dose of ipatasertib should be taken with a minimum of 90 mL of fluid. Ipatasertib may be taken with or without food.</p> <p>If a dose is missed (not taken within 8 hours after the scheduled dosing time), the patient should resume dosing with the next scheduled dose.</p> <p>If paclitaxel infusion is associated, it will be administered after the oral dose of ipatasertib.</p> <p><u>Special patient populations:</u> Ipatasertib should not be administered to pregnant women. Women of childbearing potential should take necessary precautions to avoid pregnancy while receiving ipatasertib.</p> <p>Ipatasertib should not be administered to nursing mothers.</p> <p>The safety of ipatasertib has not been tested specifically in geriatric populations.</p> <p><u>Concomitant use with other medications:</u> Ipatasertib is expected to be mild to moderate inhibitor of CYP3A in vivo. Strong inhibitors and inducers of CYP3A may increase or decrease ipatasertib exposures, respectively. Therefore, the following drugs should be avoided, or used with caution, when administering ipatasertib. If the use of one of these drugs is necessary, a risk/benefit assessment should be made prior to its concomitant use with ipatasertib:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Strong CYP3A inhibitors: such as, but not limited to, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole, and/or grapefruit juice or grapefruit supplements</li> <li>• Strong CYP3A inducers: such as, but not limited to, rifampin, carbamazepine, rifapentine, phenytoin, phenobarbital, and/or St. John's wort or hyperforin</li> <li>• CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index: such as, but not limited to, alfentanil, astemizole, terfenadine, cisapride, cyclosporine, fentanyl, pimozone, quinidine, sirolimus, tacrolimus, ergot alkaloids ergotamine, and/or dihydroergotamine</li> </ul>

Conditions, delays and further rules for participation of patients

Inclusion criteria:

1. The patient should have been clearly and completely informed by the requesting physician and provided written consent, before the start of the treatment.
2. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. The patient has already exhausted all therapies typically used to treat the disease and is no longer responsive to, or able to tolerate, alternative treatment. No other viable therapies remain.
3. Patient complies with the patient profile:
  - a. Woman age  $\geq$  18 years
  - b. Eastern Cooperative Oncology Group Performance (ECOG) Status 0 or 1
  - c. TNBC or HR+ (ER+ and/or PgR+)/HER2– adenocarcinoma of the breast that is locally advanced or metastatic and is not amenable to resection with curative intent
  - d. Measurable disease according to RECIST v1.1
  - e. PIK3CA/AKT1/PTEN-altered status defined using validated test (valid results from either central testing (in tumor tissue or blood [using FACT assay] tested at FMI or local/commercial testing of tumor tissue or blood (using an appropriately validated molecular assay at a diagnostic laboratory [full laboratory report must be available and captured within the patient’s source documents to support eligibility]))
  - f. Adequate hematologic and organ function within 14 days before the first treatment
  - g. Women of childbearing potential should use effective contraception to be used consistently and correctly, while receiving ipatasertib and for at least 28 days after the last dose of ipatasertib
  - h. The patient has progressive disease under the current treatment
4. The potential patient benefit justifies the potential risks of the treatment use. There is a clear biological rationale to anticipate clinical benefit.
5. The patient does not qualify for and has no access to ipatasertib in the context of an ongoing Roche sponsored or Investigator Initiated clinical trial. and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.

Exclusion criteria:

1. Pregnant or breastfeeding, or intending to become pregnant during the compassionate use program or within 28 days after the last dose of ipatasertib.
2. History of malabsorption syndrome or other condition that would interfere with enteral absorption or results in the inability or unwillingness to swallow pills.
3. Concurrent severe and/or uncontrolled medical conditions including but not limited to:
  - a. Active infection requiring systemic anti-microbial treatment (including antibiotics, anti-fungals, and anti-viral agents)
  - b. Known HIV infection

	<p>c. Known clinically significant history of liver disease consistent with Child Pugh Class B or C, including active viral or other hepatitis (e.g., positive for hepatitis B surface antigen [HBsAg] or hepatitis C virus [HCV] antibody at screening), current drug or alcohol abuse, or cirrhosis</p> <p>d. Clinically significant cardiac dysfunction (including NYHA Class II/III/IV heart failure, left ventricular ejection fraction [LVEF] &lt;50%, active ventricular arrhythmia requiring medication, history of myocardial infarction within 6 months of treatment initiation, clinically significant electrocardiogram [ECG] abnormalities).</p> <p>e. Grade <math>\geq 2</math> uncontrolled or untreated hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia</p> <p>f. Lung disease: pneumonitis, interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, cystic fibrosis, Aspergillosis, active tuberculosis, or history of opportunistic infections (pneumocystis pneumonia or cytomegalovirus pneumonia)</p> <p>g. Uncontrolled Type I or Type II diabetes mellitus requiring insulin</p> <p>h. Active inflammatory bowel disease (e.g., Crohn's disease and ulcerative colitis) or active bowel inflammation (e.g., diverticulitis)</p> <p>4. Need for chronic corticosteroid therapy of <math>\geq 10</math> mg of prednisone per day or an equivalent dose of other anti-inflammatory corticosteroids or immunosuppressants for a chronic disease</p> <p>5. Treatment with strong CYP3A inhibitors or strong CYP3A inducers within 2 weeks or 5 drug-elimination half-lives, whichever is longer, prior to initiation of treatment</p> <p><u>Paclitaxel-Specific Exclusion criteria</u></p> <p>6. Known hypersensitivity or contraindication to the active substance paclitaxel or to any of the excipients (citric acid, anhydrous, ethanol, anhydrous and especially macroglycerol ricinoleate)</p> <p>7. Patients with baseline neutrophils <math>&lt; 1,500 /\text{mm}^3</math></p> <p><u>Procedure</u></p> <p>1. Unsolicited requests for access to ipatasertib by physicians for individual patient supply will be sent to Roche and be based on the treating physician's assessment that the benefit/risk ratio for the patient is expected to be superior to all other available therapeutic options, and have to comply with the eligibility criteria described in paragraph 6 of the protocol.</p> <p>2. A CDA (confidentiality agreement) will be set-up between Roche and the physician.</p> <p>3. The treating physician will check ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the program.</p> <p>4. The motivated request (respect of unmet medical need definition) by the treating physician for an individual patient supply of ipatasertib, will be sent to the responsible physician of the local affiliate in an electronic way via the Roche ProPatient application on <a href="http://www.roche.pro.be">www.roche.pro.be</a></p> <p>5. The responsible physician in the local affiliate will check the answers and inclusion/exclusion criteria and motivation of the treating physician to enroll this patient.</p>
--	--

6. The responsible physician in the local affiliate transfers all the information in an electronic way to the global compassionate use responsible.
7. If more information is needed in order to evaluate the enrolment of the patient, the treating physician will be requested to provide the required information.
8. The responsible physician decides upon the eligibility of a patient within 5 days after having received the request of the treating physician.
9. Informed consent form. Patient must accept participation in the Compassionate use program and sign a written informed consent.
10. The responsible physician of the local affiliate will send its approval to the local administrative responsible of the program (MAA – Medical Affairs Associate) who will make ipatasertib available to the patient through the pharmacist of the specified hospital.
11. After full approval of the treating physician's first request, nv Roche sa will send ipatasertib medication covering a treatment period of 3 months to the pharmacy of the specified hospital within 10 working days.
12. Physician's prolongation request to continue the treatment needs to be completed and submitted at least 10 working days before the planned date of subsequent administration.
13. Once the patient is enrolled in the Compassionate Use Program for access to ipatasertib, a prolongation can be requested until progression of disease or toxicity/adverse event reason or when benefit/risk balance is no longer appropriate or physician decision or end of CUP.
14. Notification of the end of treatment is required in the Propatient application and the physician should report any patient discontinuation from the Compassionate Use Program with the information regarding the reason for discontinuation.
15. All documents related to this Compassionate use program (at least data registered in the central registry of included patients and unexpected suspected serious adverse events) will be archived by nv Roche sa in Belgium for at least 10 years. The demands for patient inclusion with annexes should be archived by the responsible physician for at least 10 years.

<p>Duration of the program</p>	<p>Ipatasertib will be provided free of charge by nv Roche sa on an individual patient basis following the criteria stated in this program from FAMHP approval of this Compassionate Use Program (CUP) until the product will be commercially available in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgment of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</p> <p>Treatment duration must be in line with the supporting clinical trials.</p> <p>The applicant commits itself to let the FAMHP know if the product has got the (partial) Marketing Authorization or if the Marketing Authorization has been rejected.</p> <p>At the moment of commercialisation, the Compassionate Use Program will stop, no new patients will be enrolled, and patients who already started the treatment before the end of the Compassionate Use Program, will switch to commercially available ipatasertib.</p> <p>The enrolment of new patients in this CUP will stop also at the moment that ipatasertib will not be commercialised in Belgium in the envisaged indication.</p> <p>New findings in regard to the benefit and risk assessment can lead to the termination of the program. Roche reserves the right to modify the eligibility criteria or to terminate the program. The program will be discontinued if ipatasertib is not approved by the EU commission or the development of the ipatasertib program is discontinued.</p>
--------------------------------	---

<p>Conditions of distribution</p>	<p><u>Procedure</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unsolicited requests for access to ipatasertib by physicians for individual patient supply will be sent to Roche and be based on the treating physician's assessment that the benefit/risk ratio for the patient is expected to be superior to all other available therapeutic options, and have to comply with the eligibility criteria described in paragraph 6 of the protocol.</li> <li>2. A CDA (confidentiality agreement) will be set-up between Roche and the physician.</li> <li>3. The treating physician will check ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the program.</li> <li>4. The motivated request (respect of unmet medical need definition) by the treating physician for an individual patient supply of ipatasertib, will be sent to the responsible physician of the local affiliate in an electronic way via the Roche ProPatient application on <a href="http://www.rocheeuro.be">www.rocheeuro.be</a></li> <li>5. The responsible physician in the local affiliate will check the answers and inclusion/exclusion criteria and motivation of the treating physician to enroll this patient.</li> <li>6. The responsible physician in the local affiliate transfers all the information in an electronic way to the global compassionate use responsible.</li> <li>7. If more information is needed in order to evaluate the enrolment of the patient, the treating physician will be requested to provide the required information.</li> <li>8. The responsible physician decides upon the eligibility of a patient within 5 days after having received the request of the treating physician.</li> <li>9. Informed consent form. Patient must accept participation in the Compassionate use program and sign a written informed consent.</li> <li>10. The responsible physician of the local affiliate will send its approval to the local administrative responsible of the program (MAA – Medical Affairs Associate) who will make ipatasertib available to the patient through the pharmacist of the specified hospital.</li> <li>11. After full approval of the treating physician's first request, nv Roche sa will send ipatasertib medication covering a treatment period of 3 months to the pharmacy of the specified hospital within 10 working days.</li> <li>12. Physician's prolongation request to continue the treatment needs to be completed and submitted at least 10 working days before the planned date of subsequent administration.</li> <li>13. Once the patient is enrolled in the Compassionate Use Program for access to ipatasertib, a prolongation can be requested until progression of disease or toxicity/adverse event reason or when benefit/risk balance is no longer appropriate or physician decision or end of CUP.</li> <li>14. Notification of the end of treatment is required in the Propatient application and the physician should report any patient discontinuation from the Compassionate Use Program with the information regarding the reason for discontinuation.</li> <li>15. All documents related to this Compassionate use program (at least data registered in the central registry of included patients and unexpected suspected serious adverse events) will be archived by nv Roche sa in Belgium for at least 10 years. The demands for patient inclusion with annexes should be archived by the responsible physician for at least 10 years.</li> </ol>
-----------------------------------	--

Responsible of the program	<p>nv Roche sa          Dantestraat 75 Rue Dante          B - 1070 Brussels          Tel: +32.2.525.82.11          brussels.info@roche.com</p> <p>Dr. Christine Lenaerts          Dantestraat 75, 1070 Brussels          Tel: +32.2.525.83.23  <a href="mailto:christine.lenaerts@roche.com">christine.lenaerts@roche.com</a></p> <p>Contactperson:          Dr. Mona Van Steenberghe          Dantestraat 75, 1070 Brussels          mona.van_steenberghe@roche.com          Tel: +32.2.525.82.02</p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused medicinal product should be disposed of in accordance with local requirements: any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility under the responsibility of the prescribing physician as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. Destruction of the unused medication needs to be recorded in the Roche ProPatient system on the website <a href="http://www.rochepro.be">www.rochepro.be</a>. The medication delivered for an individual patient request in the context of the Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p>



The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	Ipatasertib is currently not approved in any country or territory for any indication. Continued clinical development is ongoing in clinical studies in combination with other anticancer therapies in patients with metastatic prostate and breast cancers.		
	<u>Adverse drug reactions</u>		
	System organ Class	Serious Adverse Drug Reaction (SADR)	Ipatasertib Integrated Safety Population <sup>a</sup> (n=584) All SADRs related <sup>b</sup>
	General disorders and administration site conditions	Asthenia	0.3%
	Gastro-intestinal disorders	Diarrhoea	3.1%
		Nausea	0.9%
		Vomiting	0.5%
	Metabolism and nutrition disorders	Hyperglycaemia	1.4%
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	0.9%
		Rash maculo-papular	0.5%
Toxic skin eruption		0.5%	
MedDRA version (Medical Dictionary for Regulatory Activities): 21.0 <sup>a</sup> Safety population and % of patients with serious adverse events are based on all ipatasertib-treated patients in studies GO27983, GO28341, PAM4743g, PAM4983g, GO29227, GO29505, CO39611, and CO40151, retrieved from the Roche Global Safety Database with a cutoff date of 25 June 2018. <sup>b</sup> Per investigator or per Sponsor			

## Informations résumées\_Français

Nom du médicament	Ipatasertib
Nom de la substance active	Ipatasertib

<p>Indication et conditions d'utilisation</p>	<p>Traitement en combinaison avec paclitaxel du cancer du sein triple négative, hormonaux-récepteurs positive ou HER2 négative, localement avancé ou métastatique, présentant une mutation de PIK3CA/AKT/PTEN.</p> <p>Le produit pharmaceutique ipatasertib est destiné à l'administration orale et se présente sous forme de comprimés pelliculés. La dose d'ipatasertib est de 400 mg une fois par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. Chaque dose d'ipatasertib doit être prise avec un minimum de 90 ml de liquide. Ipatasertib peut être pris avec ou sans nourriture.</p> <p>Si une dose est oubliée (si elle n'est pas prise dans les 8 heures qui suivent l'heure de prise prévue), le patient doit reprendre l'administration de la dose suivante. Si une perfusion de paclitaxel est associée, elle sera administrée après la dose orale de ipatasertib.</p> <p><u>Populations particulières de patients</u> : Ipatasertib ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Les femmes en âge de procréer doivent prendre les précautions nécessaires pour éviter une grossesse pendant le traitement par ipatasertib.</p> <p>Ipatasertib ne doit pas être administré aux mères allaitantes. La sécurité de l'ipatasertib n'a pas été testée spécifiquement chez les populations gériatriques.</p> <p><u>Utilisation concomitante avec d'autres médicaments</u> : Ipatasertib devrait être un inhibiteur léger à modéré du CYP3A in vivo. Les inhibiteurs puissants et les inducteurs du CYP3A peuvent augmenter ou diminuer l'exposition à l'ipatasertib, respectivement. Par conséquent, les médicaments suivants doivent être évités ou utilisés avec prudence lors de l'administration d'ipatasertib. Si l'utilisation de l'un de ces médicaments est nécessaire, une évaluation des risques et des avantages doit être réalisée avant son utilisation concomitante avec ipatasertib:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibiteurs puissants du CYP3A: tels que, sans y être limités, l'atazanavir, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, le troleandamycine, le voriconazole et / ou jus de pamplemousse ou des suppléments de pamplemousse.</li> <li>• Inducteurs puissants du CYP3A: tels que, sans toutefois s'y limiter, la rifampicine, la carbamazépine, la rifapentine, la phénytoïne, le phénobarbital et / ou le millepertuis ou l'hyperforine.</li> <li>• Substrats du CYP3A4 avec un index thérapeutique étroit: tels que, sans toutefois s'y limiter, alfentanil, astémizole, terfénadine, cisapride, cyclosporine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus, ergotamine d'ergot alcaloïde, et /ou dihydroergotamine.</li> </ul>
---	---

<p>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme</p>	<p><u>Critères d'inclusion:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le patient doit avoir été clairement et complètement informé par le médecin demandeur, et avoir donné un consentement écrit avant le début du traitement.</li> <li>2. Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles dans le commerce, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et / ou de sécurité. Le patient a déjà épuisé tous les traitements habituellement utilisés pour traiter la maladie et ne réagit plus ou ne peut plus tolérer un traitement alternatif. Il ne reste aucune autre thérapie viable.</li> <li>3. Le patient se conforme au profil du patient :       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Le patient est une femme et a <math>\geq 18</math> ans</li> <li>b. Incidence de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1</li> <li>c. Cancer du sein triple négatif ou hormonaux-récepteurs positive (ER+ et/ou PR+) et HER2-négative, localement avancé ou métastatique, pas de résection avec intention curative possible</li> <li>d. Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1</li> <li>e. Présentant une mutation de PIK3CA/AKT/PTEN définie et identifiée par un test validé (résultats valides d'un laboratoire central (tissu tumoral ou sang (par FACT assay – test FMI) ou tests locaux/commerciaux de tissu tumoral ou sang (analyse moléculaire correctement validée en laboratoire de diagnostic [rapport de laboratoire complet disponible et capturé dans le dossier de patient en supportant l'éligibilité]):</li> <li>f. Fonctions hématologiques et organiques adéquates au cours des 14 jours précédant la première administration du traitement</li> <li>g. Les femmes en capacité d'avoir des enfants doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces, de façon régulière et adéquate, en durant la période de traitement avec ipatasertib et pendant au moins 28 jours après l'administration de la dernière dose d'ipatasertib</li> <li>h. Le patient a une maladie progressive malgré le traitement</li> </ol> </li> <li>4. Le bénéfice potentiel pour le patient justifie les risques potentiels liés à l'utilisation du traitement. Il existe une raison biologique claire permettant d'anticiper les avantages cliniques.</li> <li>5. Le patient ne remplit pas les conditions requises et n'a pas accès à ipatasertib dans le cadre d'un essai clinique en cours sponsorisé par Roche ou initié par un investigateur et / ou un essai clinique en cours dans l'indication envisagée de ce programme.</li> </ol> <p><u>Critères d'exclusion spécifiques au paclitaxel</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Hypersensibilité connue ou contre-indication à la substance active ou à l'un des excipients, acide citrique anhydre, éthanol anhydre et en particulier au ricinoléate de macrogolglycérol (huile de ricin polyoxyéthylénée).</li> <li>7. Patients dont le nombre initial de neutrophiles est <math>&lt; 1\ 500/\text{mm}^3</math>.</li> </ol>
---	---

Critères d'exclusion:

1. Femme enceinte ou allaitante, ou qui voudrait tomber enceinte pendant ce programme ou dans les 28 jours suivant la dernière dose d'ipatasertib.
2. Antécédents de syndrome de malabsorption ou d'une autre condition pouvant gêner l'absorption entérale ou se traduire par une incapacité ou une réticence à avaler des comprimés.
3. Conditions médicales concomitantes sévères et/ou incontrôlées incluant sans s'y limiter:
  - a. Infection active nécessitant un traitement antimicrobien systémique (incluant antibiotiques, anti-fongiques et agents antiviraux)
  - b. Infection par le VIH connue
  - c. Antécédent connu cliniquement significatif d'hépatopathie associée à un score de Child Pugh de classe B ou C, notamment hépatite active virale ou autre (par ex., résultat positif pour le dépistage des anticorps dirigés contre l'antigène de surface de l'hépatite B [HBsAg] ou le virus de l'hépatite C [HCV], consommation abusive actuelle de drogues ou de médicaments, ou cirrhose
  - d. Dysfonction cardiaque cliniquement significatif (incluant insuffisance cardiaque de classe II, III ou IV selon les critères de la New York Heart Association; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50%, arythmie ventriculaire active nécessitant médication, antécédent d'infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédant le début du traitement, anomalie à l'ECG cliniquement significative).
  - e. Hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie de grade  $\geq 2$  non contrôlée ou non traitée
  - f. Maladie pulmonaire : pneumonite, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire idiopathique, mucoviscidose, Aspergillose, tuberculose active ou antécédents d'infections opportunistes (pneumocystose ou pneumonie à cytomégalovirus)
  - g. Diabète incontrôlé de type I ou de type II nécessitant un traitement par insuline
  - h. Maladie intestinale inflammatoire (par ex., maladie de Crohn ou rectocolite ulcérohémorragique) ou inflammation intestinale active (par ex., diverticulite)
4. Besoin d'un traitement chronique par corticostéroïdes à raison de  $\geq 10$  mg de prednisone par jour ou dose équivalente d'autres corticostéroïdes anti-inflammatoires ou d'immunosuppresseurs pour le traitement d'une maladie chronique
5. Traitement par de puissants inhibiteurs de CYP3A ou de puissants inducteurs de CYP3A au cours des 2 semaines ou 5 demi-vies d'élimination du médicament, selon la plus longue des deux périodes, précédant l'instauration du médicament

Procédure

1. Une demande non sollicitée pour avoir accès au ipatasertib pour le traitement individuel d'un patient est envoyée à Roche par le médecin traitant et est basée sur son évaluation du rapport bénéfice risque. Le

- rapport bénéfice risque serait supérieur que d' autres options thérapeutiques disponibles. La demande doit également être conforme avec les critères d'éligibilité décrits dans le paragraphe 6 du protocole.
2. Un CDA (accord de confidentialité) est installé entre Roche et le médecin traitant.
  3. Le médecin traitant vérifiera les essais cliniques en cours pouvant convenir aux patients et vérifiera les critères d'inclusion / d'exclusion du programme.
  4. La demande médicale individuelle et justifiée d'ipatasertib par le médecin traitant pour un patient sera envoyé au médecin responsable de la filiale locale par voie électronique via l'application Roche ProPatient sur [www.rocheupro.be](http://www.rocheupro.be).
  5. Le médecin responsable de la filiale locale vérifiera les réponses, les critères d'inclusion/exclusion et la justification de la demande du traitement faite par le médecin traitant.
  6. Le médecin responsable de la filiale locale transfèrera toutes les informations par voie électronique au responsable global de l'usage compassionnel d'ipatasertib.
  7. Si des informations supplémentaires sont nécessaires concernant l'inclusion d'un patient dans ce programme, le médecin traitant sera invité à fournir les informations requises.
  8. Le médecin responsable décidera de l'éligibilité d'un patient dans un délai de 5 jours après avoir reçu la demande du médecin traitant.
  9. Le consentement éclairé. Le patient a accepté la participation dans le programme d'usage compassionnel et a donné son consentement.
  10. Le médecin responsable de la filiale locale enverra son accord au responsable administratif locale du programme (MAA - Medical Affairs Associate) qui mettra ipatasertib à la disposition du patient par l'intermédiaire du pharmacien de l'hôpital spécifié.
  11. Après l'approbation complète de la demande initiale, nv Roche sa enverra à la pharmacie de l'hôpital désigné, endéans les 10 jours ouvrables, la médication ipatasertib qui couvrira une durée de traitement de 3 mois.
  12. La demande de prolongation de la part du médecin sollicitant la continuation du traitement doit être complétée et soumise au moins 10 jours ouvrables avant la date prévue de la prochaine administration.
  13. La demande de prolongation peut être sollicitée jusqu'au moment de raisons suivants : progression de la maladie, toxicité/effets secondaires qui justifie l'arrêt du traitement, le rapport bénéfice risque n'est plus positif, décision du médecin traitant ou terminaison du CUP.
  14. La notification de la fin du traitement est requise dans l'application ProPatient et le médecin doit signaler toute interruption du traitement du programme d'usage compassionnel avec les informations concernant le motif de l'interruption.
  15. Tous les documents liés à ce programme d'usage compassionnel (au moins les données des patients inclus enregistrées dans le registre central et les événements indésirables graves inattendus) seront archiver par nv Roche sa en Belgique pendant au moins 10 ans. Les demandes d'inclusion de patient et annexes doivent être archiver par le médecin responsable pendant au moins 10 ans.

Durée	<p>Ipatasertib sera fourni gratuitement par nv Roche sa sur base de demande individuelle pour un patient conformément aux critères mentionnés dans le programme d'usage compassionnel (CUP) dès l'approbation du programme par l'AFMPS jusqu'à ce que le produit soit commercialement disponible en Belgique dans l'indication ou jusqu'à ce que, selon le jugement du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement, selon ce qui est le plus tôt.</p> <p>La durée du traitement doit être conforme aux essais cliniques.</p> <p>Le demandeur s'engage à informer l'AFMPS si le produit obtient une autorisation partielle de mise sur le marché ou si celle-ci a été rejetée.</p> <p>Au moment de la commercialisation du produit dans l'indication envisagé, le programme d'usage compassionnel s'arrête et l'inclusion de nouveaux patients cesseront. Les patients déjà inclus dans le programme au moment de la commercialisation en Belgique, passeront au médicament commercialement disponible. Le programme d'usage compassionnel et l'inclusion de nouveaux patients cesseront au moment où ipatasertib ne sera pas commercialisé en Belgique dans l'indication envisagée.</p> <p>Des nouvelles données concernant l'évaluation des avantages et des risques peuvent mener à la fin du programme. Roche se réserve le droit de modifier les critères d'éligibilité ou de mettre fin au programme.</p> <p>Le programme sera interrompu si ipatasertib n'est pas approuvé par la Commission Européenne ou si le développement du programme est arrêté.</p>

<p>Conditions de distribution</p>	<p><u>Procédure</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Une demande non sollicitée pour avoir accès au ipatasertib pour le traitement individuel d'un patient est envoyée à Roche par le médecin traitant et est basée sur son évaluation du rapport bénéfice risque. Le rapport bénéfice risque serait supérieur que d'autres options thérapeutiques disponibles. La demande doit également être conforme avec les critères d'éligibilité décrits dans le paragraphe 6 du protocole.</li> <li>2. Un CDA (accord de confidentialité) est installé entre Roche et le médecin traitant.</li> <li>3. Le médecin traitant vérifiera les essais cliniques en cours pouvant convenir aux patients et vérifiera les critères d'inclusion / d'exclusion du programme.</li> <li>4. La demande médicale individuelle et justifiée d'ipatasertib par le médecin traitant pour un patient sera envoyé au médecin responsable de la filiale locale par voie électronique via l'application Roche ProPatient sur <a href="http://www.rochepro.be">www.rochepro.be</a>.</li> <li>5. Le médecin responsable de la filiale locale vérifiera les réponses, les critères d'inclusion/exclusion et la justification de la demande du traitement faite par le médecin traitant.</li> <li>6. Le médecin responsable de la filiale locale transfèrera toutes les informations par voie électronique au responsable global de l'usage compassionnel d'ipatasertib.</li> <li>7. Si des informations supplémentaires sont nécessaires concernant l'inclusion d'un patient dans ce programme, le médecin traitant sera invité à fournir les informations requises.</li> <li>8. Le médecin responsable décidera de l'éligibilité d'un patient dans un délai de 5 jours après avoir reçu la demande du médecin traitant.</li> <li>9. Le consentement éclairé. Le patient a accepté la participation dans le programme d'usage compassionnel et a donné son consentement.</li> <li>10. Le médecin responsable de la filiale locale enverra son accord au responsable administratif locale du programme (MAA - Medical Affairs Associate) qui mettra ipatasertib à la disposition du patient par l'intermédiaire du pharmacien de l'hôpital spécifié.</li> <li>11. Après l'approbation complète de la demande initiale, nv Roche sa enverra à la pharmacie de l'hôpital désigné, endéans les 10 jours ouvrables, la médication ipatasertib qui couvrira une durée de traitement de 3 mois.</li> <li>12. La demande de prolongation de la part du médecin sollicitant la continuation du traitement doit être complétée et soumise au moins 10 jours ouvrables avant la date prévue de la prochaine administration.</li> <li>13. La demande de prolongation peut être sollicitée jusqu'au moment de raisons suivants: progression de la maladie, toxicité/effets secondaires qui justifie l'arrêt du traitement, le rapport bénéfice risque n'est plus positif, décision du médecin traitant ou terminaison du CUP.</li> <li>14. La notification de la fin du traitement est requise dans l'application ProPatient et le médecin doit signaler toute interruption du traitement du programme d'usage compassionnel avec les informations concernant le motif de l'interruption.</li> <li>15. Tous les documents liés à ce programme d'usage compassionnel (au moins les données des patients inclus enregistrées dans le registre central et les événements indésirables graves inattendus) seront archiver par nv Roche sa en Belgique pendant au moins 10 ans. Les demandes d'inclusion de patient</li> </ol>
-----------------------------------	---



	et annexes doivent être archiver par le médecin responsable pendant au moins 10 ans.														
Responsable	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B - 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 <a href="mailto:brussels.info@roche.com">brussels.info@roche.com</a></p> <p>Dr. Christine Lenaerts Rue Dante 75, 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.83.23 christine.lenaerts@roche.com</p> <p>Personne de contact: Dr. Mona Van Steenberghe Rue Dante 75, 1070 Bruxelles mona.van_steenberghe@roche.com Tel: +32.2.525.82.02</p>														
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament inutilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales : tout médicament inutilisé doit être détruit dans un établissement approprié, sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès que possible après que le patient ait cessé d'être inclus dans le programme MNP. La destruction des médicaments inutilisés doit être enregistrée dans le système Roche ProPatient sur le site <a href="http://www.rochepro.be">www.rochepro.be</a>. Le médicament délivré pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre du programme d'urgence médical ne peut être utilisé que pour ce patient.</p>														
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Ipatasertib n'est actuellement pas approuvé dans aucun pays ni territoire ni dans aucune indication.</p> <p>Le développement clinique se poursuit en association avec d'autres traitement anticancéreux chez les patients atteints de cancer de la prostate et cancer du sein métastatique.</p> <p>Résumé des effets indésirables</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Selon le système d'organes</th> <th rowspan="2">Effets indésirables graves liés au médicament (SADR)</th> <th>Securité intégrée d'ipatasertib dans la population<sup>a</sup> (n=584)</th> </tr> <tr> <th>Tous SADR<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td> <td>Asthénie</td> <td>0.3%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Affections gastro-intestinales</td> <td>Diarrhées</td> <td>3.1%</td> </tr> <tr> <td>Nausées</td> <td>0.9%</td> </tr> <tr> <td>Vomissements</td> <td>0.5%</td> </tr> </tbody> </table>	Selon le système d'organes	Effets indésirables graves liés au médicament (SADR)	Securité intégrée d'ipatasertib dans la population <sup>a</sup> (n=584)	Tous SADR <sup>b</sup>	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	0.3%	Affections gastro-intestinales	Diarrhées	3.1%	Nausées	0.9%	Vomissements	0.5%
Selon le système d'organes	Effets indésirables graves liés au médicament (SADR)			Securité intégrée d'ipatasertib dans la population <sup>a</sup> (n=584)											
		Tous SADR <sup>b</sup>													
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	0.3%													
Affections gastro-intestinales	Diarrhées	3.1%													
	Nausées	0.9%													
	Vomissements	0.5%													

	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	1.4%
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée	0.9%
		Eruption maculo-papulaire	0.5%
		Eruption cutanée toxique	0.5%
<p>MedDRA version (Medical Dictionary for Regulatory Activities): 21.0  <sup>a</sup>Safety population and % of patients with serious adverse events are based on all ipatasertib-treated patients in studies GO27983, GO28341, PAM4743g, PAM4983g, GO29227, GO29505, CO39611, and CO40151, retrieved from the Roche Global Safety Database with a cutoff date of 25 June 2018.  <sup>b</sup>Per investigator or per Sponsor</p>			

## Samengevatte informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	Ipatasertib
Naam actieve substantie	Ipatasertib

<p>Indicatie en gebruiksvoorwaarden</p>	<p>Behandeling in combinatie met paclitaxel van PIK3CA/AKT1/PTEN-gewijzigde, lokaal gevorderde of metastatische triple-negatieve borstkanker of hormoon-receptor-positieve HER2-negatieve borstkanker</p> <p>Ipatasertib is een geneesmiddel voor orale toediening en is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten.</p> <p>De dosis van ipatasertib is 400 mg éénmaal per dag in te nemen op de Dagen 1 tot en met 21 van elke 28-dagen durende cyclus.</p> <p>Elke dagelijkse dosis ipatasertib dient genomen te worden met water met een minimum volume van 90 mL. Ipatasertib mag met of zonder voedsel worden ingenomen.</p> <p>Als een dosis wordt gemist (niet genomen binnen de 8 uur na de voorziene inname) sing time), dan zal de patiënt de behandeling herstarten met de volgende geplande dosis.</p> <p>Als paclitaxel wordt geassocieerd aan de ipatasertib behandeling, dan zal paclitaxel worden toegediend na de orale inname van de ipatasertib dosis.</p> <p><u>Speciale patiëntenpopulaties:</u> Ipatasertib wordt niet toegediend aan zwangere patiënten. Vrouwen op vruchtbare leeftijd worden geacht de noodzakelijke voorzorgen te nemen om zwangerschap te vermijden tijdens de behandeling met ipatasertib.</p> <p>Ipatasertib zal niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. De veiligheid van ipatasertib werd niet specifiek getest in geriatrische populaties.</p> <p><u>Interacties met andere geneesmiddelen:</u> Ipatasertib is een mild tot matige remmer van CYP3A in vivo. Sterke inhibitoren en inducers van CYP3A kunnen de blootstelling aan ipatasertib laten toenemen of laten dalen, respectievelijk. Daardoor moeten volgende geneesmiddelen vermeden worden, of minstens met zorg worden gebruikt, samen met ipatasertib. Als het gebruik van één van deze geneesmiddelen noodzakelijk is, zal een goede afweging moeten gebeuren van het voordeel en het risico van het tegelijk gebruiken van het geneesmiddel met ipatasertib:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sterke CYP3A inhibitoren: zoals, maar niet gelimiteerd tot, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole, en/of pompelmoessap of supplementen op basis van pompelmoes</li> <li>• Sterke CYP3A inducers: zoals, maar niet gelimiteerd tot: rifampin, carbamazepine, rifapentine, phenytoin, phenobarbital, en/of St. Janskruid of hyperforin</li> <li>• CYP3A4 substraten met een kleine therapeutische index: zoals, maar niet gelimiteerd tot: alfentanil, astemizole, terfenadine, cisapride, cyclosporine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus, ergot alkaloids ergotamine, en/of dihydroergotamine</li> </ul>
---	---

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. De patiënt moet door de aanvragende arts duidelijk en volledig geïnformeerd zijn en schriftelijk toestemming hebben gegeven vóór de start van de behandeling</li> <li>2. De patiënt kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, vanwege werkzaamheid en/of veiligheidsproblemen. De patiënt heeft reeds alle mogelijk behandelingen voor haar ziekte gebruikt en beantwoordt niet langer aan, of is niet langer tolerant voor, enige andere beschikbare behandeling. Er zijn geen andere behandelingen meer beschikbaar.</li> <li>3. Patiënt voldoet aan het patiëntenprofiel binnen het Compassionate Use programma:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Vrouwelijke patiënt <math>\geq</math> 18 jaar</li> <li>b. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 of 1</li> <li>c. TNBC of HR+ (ER+ en/of PgR+)/HER2– adenocarcinoom van de borst, lokaal gevorderd of metastatisch en curatieve chirurgie is niet mogelijk</li> <li>d. Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1</li> <li>e. PIK3CA/AKT1/PTEN-mutatie aangetoond via een gevalideerde test (gevalideerde resultaten van ofwel een centrale testing (in tumorweefsel of bloed (via FACT test)) via FMI ofwel van een locale/commerciële test van tumorweefsel of bloed (via een correct gevalideerde moleculaire test in een diagnostisch laboratorium) [een volledig laboratoriumverslag dient beschikbaar te zijn en gehouden te worden in het dossier van de patiënt om de geschiktheid voor dit compassionate use programma te ondersteunen]</li> </ol> </li> </ol>
---	---

- f. Adequate hematologische functie en orgaanfunctie verkregen in de 14 dagen voorafgaand aan de eerste inname van de medicatie
  - g. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen doeltreffende anticonceptiemethoden te gebruiken op een consistente en correcte tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 28 dagen na de laatste dosis ipatasertib
  - h. De patiënt heeft een progressieve ziekte ondanks de huidige behandeling
4. Het mogelijke voordeel dat de patiënt kan hebben bij de behandeling met ipatasertib rechtvaardigt het potentiële risico. Er is een duidelijke biologische rationale die een klinisch voordeel anticipeert.
  5. De patiënt komt niet in aanmerking voor en heeft geen toegang tot ipatasertib in het kader van een lopende Roche gesponsorde of Investigator Initiated klinische studie en/of een klinische studie in de indicatie van dit specifieke Compassionate Use Programma.

Exclusiecriteria:

1. De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding, of heeft de intentie om tijdens het programma of binnen de 28 dagen na de laatste inname van ipatasertib, zwanger te worden of borstvoeding te geven.
2. Voorgeschiedenis van malabsorptie of andere aandoeningen die de enterale absorptie verhinderen of het niet in staat zijn om de medicatie oraal in te nemen en door te slikken.
3. Concomitante ernstige en/of ongecontroleerde medische aandoeningen inclusief maar niet limiterend :
  - a. Actieve infectie die een systemische antimicrobiële behandeling vereist (inclusief antibiotic, anti-fungale middelen, anti-virale middelen)
  - b. Gekende HIV-infectie
  - c. Gekende klinisch significante voorgeschiedenis van leveraandoeningen consistent met Child-Pugh klasse B of C, met inbegrip van actieve virale of andere hepatitis (bijv. positief voor hepatitis B oppervlak-antigen (hepatitis B surface antigen, HBsAg) of hepatitis C-virus (HCV) antilichaam bij screening), bestaande drugs- of alcoholverslaving, of cirrose
  - d. Klinisch significante hartdysfunctie (inclusief NYHA Class II/III/IV hartfalen, linker ventriculaire ejectiefractie [LVEF] <50%, actieve ventriculaire aritmie die medicatie vereist, voorgeschiedenis van myocardinfarct binnen de 6 maanden voorafgaand aan de start van de behandeling, ment initiation, klinisch significante afwijkingen op electrocardiogram [ECG]).
  - e. Graad  $\geq 2$  niet-gecontroleerde of onbehandelde hypercholesterolemie of hypertriglyceridemie
  - f. Longziekte: pneumonitis, interstitiële longziekte, idiopathische pulmonaire fibrose, mucoviscidose, Aspergillosis, actieve tuberculose of voorgeschiedenis van opportunistische infecties (pneumocystis pneumonia of cytomegalovirus pneumonia)

- g. Ongecontroleerde diabetes mellitus van type I of II die insuline vereist
- h. Actieve inflammatoire darmziekte (bijv. ziekte van Crohn en colitis ulcerosa), actieve darmontsteking (bijv. diverticulitis)
- 4. Behoeftte aan chronische corticosteroïdebehandeling van  $\geq 10$  mg/dag prednison of een gelijkwaardige dosis van een andere ontstekingsremmende corticosteroïde of immuunonderdrukkende middelen voor een chronische ziekte
- 5. Behandeling met sterke CYP3A-remmers of sterke CYP3A-inductors binnen 2 weken of 5 halfwaardetijden voor eliminatie van het geneesmiddel, afhankelijk van wat het langste duurt, voor de start met het geneesmiddel

Paclitaxel-Specific Exclusion criteria

- 6. Gekende overgevoeligheid of contra-indicatie voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen, citroenzuur, watervrij, ethanol, watervrij en in het bijzonder macroglycerolricinoleaat (gepolyoxyethyleerde ricinusolie)
- 7. Patiënten van wie op uitgangsniveau het aantal neutrofielen  $< 1.500$  cellen/mm<sup>3</sup> is.

Procedure

1. Een spontaan verzoek om toegang te krijgen tot een behandeling met ipatasertib voor een individuele patiënt dient door de behandelende arts naar Roche gestuurd te worden. De behandelend arts baseert zijn aanvraag op een positieve evaluatie van het risico/baten profiel om dergelijke behandeling te geven ten opzichte van alle andere beschikbare therapeutische opties en zal dit doen conform de vooropgestelde in- en exclusiecriteria zoals aangegeven in paragraaf 6 van het protocol.
2. Een CDA (confidentiality agreement, vertrouwelijkheidsovereenkomst) zal worden opgesteld tussen Roche en de behandelend arts.
3. De behandelende arts kijkt na of de patiënt niet in aanmerking kan komen voor een lopende klinische studie en kijkt na aan welke in- en exclusiecriteria de patiënt moet beantwoorden betreft het programma voor gebruik in schrijnende gevallen.
4. Een onderbouwde aanvraag met aanduiding van medische nood, dient te worden opgesteld door de behandelende arts voor het verkrijgen van ipatasertib voor een individuele patiënt. Deze aanvraag wordt elektronisch via de Roche Propatient applicatie op [www.rochepro.com](http://www.rochepro.com) naar de verantwoordelijke arts van het lokale Roche filiaal gestuurd.
5. De verantwoordelijke arts van het lokale Roche filiaal zal de antwoorden, de inclusie- en exclusiecriteria, en de motivatie van de behandelende arts om de individuele patiënt toe te laten in het programma, nakijken.
6. De verantwoordelijke arts van het lokale Roche filiaal zal alle informatie via elektronische weg doorsturen naar de Roche global verantwoordelijke van het ipatasertib programma voor schrijnende gevallen.
7. Indien bijkomende informatie nodig is om een adequate evaluatie te kunnen doen betreffende het toelaten van de individuele patiënt in het programma, dan zal deze informatie gevraagd worden aan de behandelende arts.



8. De verantwoordelijke arts beslist betreffende de toelaatbaarheid van de patiënt binnen de 5 dagen na ontvangst van het verzoek van de behandelende arts.
9. Geïnformeerde toestemming. De patiënt dient de deelname aan het programma voor schrijnende gevallen te hebben aanvaard en een schriftelijke toestemming te hebben gegeven.
10. De verantwoordelijke arts van het lokale Roche filiaal zal het akkoord ook doorsturen naar de administratieve verantwoordelijke van het programma in het lokale Roche filiaal (MAA – Medical Affairs Associate) die ipatasertib beschikbaar zal maken voor de patiënt via de apotheek van het ziekenhuis.
11. Na volledige goedkeuring van de eerste aanvraag van de behandelende arts, zal nv Roche sa ipatasertib doorsturen naar de apotheek van het ziekenhuis voor een behandelingsperiode van 3 maanden en dit binnen een tijdsspanne van 10 werkdagen.
12. Een aanvraag voor verlenging van de behandeling dient door de behandelend arts vervolledigd te worden en ingediend minstens 10 werkdagen voor de geplande datum van hernieuwde toediening.
13. Eens de patiënt wordt behandeld binnen het kader van dit programma voor schrijnende gevallen, kan steeds een verlenging worden aangevraagd zolang er geen ziekteprogressie optreedt, of toxiciteit/nevenwerkingen optreden die het stopzetten van de behandeling vereisen, of het risico/baten profiel niet langer gunstig is en de arts beslist het programma te stoppen, of het stopzetten van het CUP.
14. Bij stopzetten van de behandeling dient de behandelend arts dit aan te geven via de ProPatient applicatie en tevens dient elke reden voor het stopzetten vermeld te worden.
15. Alle documenten binnen dit programma voor schrijnende gevallen (minstens de gegevens van de geïncludeerde patiënten die in de centrale databank zijn geregistreerd alsook de onverwachte verdachte ernstige nevenwerking) zullen gearhiveerd worden door nv Roche sa in België gedurende minstens 10 jaar. De aanvragen om patiënten te includeren alsook de documenten in annex zullen door de verantwoordelijke arts gedurende minstens 10 jaar bewaard worden.

<p>Looptijd</p>	<p>Ipatasertib zal gratis beschikbaar gesteld worden door nv Roche sa voor een individuele patient volgens de criteria vastgelegd in dit programma vanaf goedkeuring door het FAGG van dit programma voor schrijnende gevallen, tot het moment dat ipatasertib commercieel beschikbaar zal zijn in België in de vooropgestelde indicatie of totdat de patiënt niet langer voordeel ondervindt van het verderzetten van de behandeling volgens de klinische evaluatie van de behandelende arts, afhankelijk wat eerst komt.</p> <p>De behandelingsduur dient in lijn te zijn met de informatie beschikbaar in en komende van klinische studies.</p> <p>De aanvrager verbindt zich ertoe om het FAGG te informeren als het product zijn (gedeeltelijke) Marketing Authorization heft gekregen of als de Marketing Authorization werd geweigerd.</p> <p>Bij commercialisering, stopt het programma, zullen geen nieuwe patiënten meer worden opgenomen en zullen patiënten die hun behandeling reeds startten voor het einde van dit programma voor schrijnende gevallen, hun behandeling verderzetten met commercieel ipatasertib.</p> <p>Het aanvaarden van nieuwe patiënten in het programma zal worden stopgezet op het moment dat ipatasertib geen commercialisering verkrijgt in België in de voorziene indicatie.</p> <p>Nieuwe bevindingen betreffende de voordelen en risico's van de molecule kunnen tevens leiden tot het stopzetten van dit programma. Roche behoudt het recht om de criteria voor aanvaarding aan te passen of het programma te beëindigen. Het programma zal beëindigd worden als ipatasertib niet goedgekeurd wordt door de EU commissie of als de ontwikkeling van de molecule wordt stopgezet.</p>
-----------------	--

<p>Distributievoorzwaarden</p>	<p><u>Procedure</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Een spontaan verzoek om toegang te krijgen tot een behandeling met ipatasertib voor een individuele patiënt dient door de behandelende arts naar Roche gestuurd te worden. De behandelend arts baseert zijn aanvraag op een positieve evaluatie van het risico/baten profiel om dergelijke behandeling te geven ten opzichte van alle andere beschikbare therapeutische opties en zal dit doen conform de vooropgestelde in- en exclusiecriteria zoals aangegeven in paragraaf 6 van het protocol.</li> <li>2. Een CDA (confidentiality agreement, vertrouwelijkheidsovereenkomst) zal worden opgesteld tussen Roche en de behandelend arts.</li> <li>3. De behandelende arts kijkt na of de patiënt niet in aanmerking kan komen voor een lopende klinische studie en kijkt na aan welke in- en exclusiecriteria de patiënt moet beantwoorden betreft het programma voor gebruik in schrijnende gevallen.</li> <li>4. Een onderbouwde aanvraag met aanduiding van medische nood, dient te worden opgesteld door de behandelende arts voor het verkrijgen van ipatasertib voor een individuele patiënt. Deze aanvraag wordt elektronisch via de Roche Propatient applicatie op <a href="http://www.rochepro.com">www.rochepro.com</a> naar de verantwoordelijke arts van het lokale Roche filiaal gestuurd.</li> <li>5. De verantwoordelijke arts van het lokale Roche filiaal zal de antwoorden, de inclusie- en exclusiecriteria, en de motivatie van de behandelende arts om de individuele patiënt toe te laten in het programma, nakijken.</li> <li>6. De verantwoordelijke arts van het lokale Roche filiaal zal alle informatie via elektronische weg doorsturen naar de Roche global verantwoordelijke van het ipatasertib programma voor schrijnende gevallen.</li> <li>7. Indien bijkomende informatie nodig is om een adequate evaluatie te kunnen doen betreffende het toelaten van de individuele patiënt in het programma, dan zal deze informatie gevraagd worden aan de behandelende arts.</li> <li>8. De verantwoordelijke arts beslist betreffende de toelaatbaarheid van de patiënt binnen de 5 dagen na ontvangst van het verzoek van de behandelende arts.</li> <li>9. Geïnformeerde toestemming. De patiënt dient de deelname aan het programma voor schrijnende gevallen te hebben aanvaard en een schriftelijke toestemming te hebben gegeven.</li> <li>10. De verantwoordelijke arts van het lokale Roche filiaal zal het akkoord ook doorsturen naar de administratieve verantwoordelijke van het programma in het lokale Roche filiaal (MAA – Medical Affairs Associate) die ipatasertib beschikbaar zal maken voor de patiënt via de apotheek van het ziekenhuis.</li> <li>11. Na volledige goedkeuring van de eerste aanvraag van de behandelende arts, zal nv Roche sa ipatasertib doorsturen naar de apotheek van het ziekenhuis voor een behandelingsperiode van 3 maanden en dit binnen een tijdsspanne van 10 werkdagen.</li> <li>12. Een aanvraag voor verlenging van de behandeling dient door de behandelend arts vervolledigd te worden en ingediend minstens 10 werkdagen voor de geplande datum van hernieuwde toediening.</li> <li>13. Eens de patiënt wordt behandeld binnen het kader van dit programma voor schrijnende gevallen, kan steeds een verlenging worden aangevraagd zolang er geen ziekteprogressie optreedt, of toxiciteit/nevenwerkingen optreden die het stopzetten van de behandeling vereisen, of het</li> </ol>
--------------------------------	--

	<p>risico/baten profiel niet langer gunstig is en de arts beslist het programma te stoppen, of het stopzetten van het CUP.</p> <p>14. Bij stopzetten van de behandeling dient de behandelend arts dit aan te geven via de ProPatient applicatie en tevens dient elke reden voor het stopzetten vermeld te worden.</p> <p>15. Alle documenten binnen dit programma voor schrijnende gevallen (minstens de gegevens van de geïnccludeerde patiënten die in de centrale databank zijn geregistreerd alsook de onverwachte verdachte ernstige nevenwerking) zullen gearhiveerd worden door nv Roche sa in België gedurende minstens 10 jaar. De aanvragen om patiënten te includeren alsook de documenten in annex zullen door de verantwoordelijke arts gedurende minstens 10 jaar bewaard worden.</p>
Verantwoordelijke	<p>nv Roche sa  Dantestraat 75 Rue Dante  B - 1070 Brussel  Tel: +32.2.525.82.11  <a href="mailto:brussels.info@roche.com">brussels.info@roche.com</a></p> <p>Dr. Christine Lenaerts  Dantestraat 75, 1070 Brussels  Tel: +32.2.525.83.23  <a href="mailto:christine.lenaerts@roche.com">christine.lenaerts@roche.com</a></p> <p>Contactpersoon:  Dr. Mona Van Steenberghe  Dantestraat 75, 1070 Brussels  <a href="mailto:mona.van_steenberghe@roche.com">mona.van_steenberghe@roche.com</a>  Tel: +32.2.525.82.02</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften: niet-gebruikte geneesmiddelen moeten zo spoedig mogelijk nadat de patiënt gestopt is met het Programma voor Schrijnende Gevallen onder verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts in een daarvoor geschikte faciliteit vernietigd worden. Vernietiging van de ongebruikte medicatie moet worden gedocumenteerd in het Roche ProPatient-systeem op de website <a href="http://www.roche.pro.be">www.roche.pro.be</a>. De medicatie die wordt geleverd voor een individueel patiëntverzoek in het kader van het Programma voor Schrijnende Gevallen, kan alleen voor de betreffende patiënt worden gebruikt.</p>

Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>Ipatasertib heeft op dit moment geen goedkeuring en dit in geen enkel land of gebied en voor geen enkele indicatie.</p> <p>De klinische ontwikkeling loopt met verschillende lopende klinische studies in combinatie met andere anti-kankerbehandelingen bij patiënten met metastatische prostaatkanker en borstkanker.</p> <p>Nevenwerkingen :</p>		
	Systemeem orgaanklasse	Ernstige Adverse Drug Reaction (SADR)	Ipatasertib Geïntegreerde Safety Populatie <sup>a</sup> (n=584) Alle gerelateerde SADR's <sup>b</sup>
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	0.3%
	Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	3.1%
		Nausea	0.9%
		Braken	0.5%
	Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglycemie	1.4%
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	0.9%
		Maculo-papulaire rash	0.5%
		Toxische huiduitslag	0.5%
<p>MedDRA versie (Medical Dictionary for Regulatory Activities): 21.0</p> <p><sup>a</sup>Safety populatie en % patiënten met ernstige bijwerkingen zijn gebaseerd op alle met ipatasertib-behandelde patiënten in studies GO27983, GO28341, PAM4743g, PAM4983g, GO29227, GO29505, CO39611, en CO40151, overgenomen uit de Roche Global Safety Database met cutoff datum 25 Juni 2018.</p> <p><sup>b</sup>Per investigator of per Sponsor</p>			