

Dénomination du produit	Siponimod
Substance active	Le siponimod, BAF312, est un nouveau modulateur du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1P) (agoniste sélectif S1P1/S1P5) induisant une diminution du nombre de lymphocytes périphériques dans le sang. Il s'agit d'un petit médicament à prendre par voie orale une fois par jour, qui réduit le risque de progression de l'invalidité et présente un profil de sécurité similaire à celui des autres modulateurs S1P chez les patients atteints de sclérose en plaques secondaire progressive (SEP-SP), comme l'a démontré l'étude de phase III EXPAND.
Indication et conditions d'utilisation	<p>Le siponimod, BAF312, sera mis à la disposition de patients adultes, en mesure de fournir un consentement éclairé écrit et l'ayant effectivement fourni, sous forme de comprimés pelliculés (disponibles en doses de 0,25 mg et 1 mg pour administration orale), (remarque : la preuve d'efficacité dans l'étude de phase III EXPAND [Kappos et coll. 2018] a été établie chez des patients âgés de 18 à 61 ans [inclus] au moment de la sélection).</p> <p>Le / La patient(e) doit avoir reçu le diagnostic de SEP-SP active, après une évolution pathologique initiale faite de rechutes et rémissions de la sclérose en plaques (SEP) et en concordance avec les critères de diagnostics publiés (Lublin et Reingold 1996, Rovaris et al 2006, Lublin et al 2014). Le / La patient(e) est ambulatoire, c.-à-d. qu'il / elle présente un score EDSS <math>\leq</math> 6,5, et il / elle ne dispose d'aucun traitement alternatif comparable ou satisfaisant pour la SEP-SP. Le / La patient(e) ne peut pas être traité(e) de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et commercialisés disponibles, conformément aux recommandations cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et / ou d'innocuité.</p>
Conditions, délais et autres modalités de participation des patients	<p>L'objectif de ce Programme d'usage compassionnel est de mettre le siponimod à disposition d'un groupe de patients souffrant de SEP-SP et pour lesquels un traitement avec ce produit – qui ne dispose pas encore d'une autorisation de mise sur le marché – serait bénéfique selon l'avis et le jugement clinique du Neurologue traitant.</p> <p>Le siponimod sera fourni gratuitement par Novartis Pharma N.V selon la procédure suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le Neurologue traitant vérifiera les études cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et contrôlera les critères d'inclusion / exclusion du Programme d'usage compassionnel.</li> <li>- La demande motivée (répondant à la définition du besoin médical non satisfait) rédigée par le Neurologue traitant pour l'approvisionnement en siponimod de chaque patient(e) particulier(-ère) sera envoyée au Médecin responsable par écrit via la plate-forme en ligne de Novartis (<a href="https://www.novartis.com/ourfocus/healthcare-professionals/managed-access-programs">https://www.novartis.com/ourfocus/healthcare-professionals/managed-access-programs</a>) called GEMS.</li> <li>- Le Médecin responsable ou une personne désignée* vérifiera les critères d'inclusion / exclusion et la motivation du Neurologue traitant pour recruter ce / cette patient(e). En cas d'avis favorable (émis dans un délai de cinq jours ouvrables à dater de la réception de toutes les informations nécessaires de la part du Neurologue traitant) et conformément aux politiques et procédures de Novartis Pharma, le Médecin responsable enverra son accord au responsable du programme.</li> <li>- Le responsable du programme communiquera la décision quant à l'inclusion/exclusion du / de la patient(e) dans le Programme d'usage compassionnel au Neurologue traitant via la plate-forme en ligne. Si la décision est favorable, le responsable du programme mettra le siponimod à disposition du Neurologue traitant.</li> <li>- En cas de d'inclusion confirmée, le siponimod sera envoyé au pharmacien hospitalier après signature des documents requis (lettre d'autorisation et formation de sécurité), et leur envoi au responsable du programme (10 jours ouvrables en moyenne).</li> </ul>

- Le siponimod devra être réceptionné par le personnel désigné au centre de traitement, et il devra être manipulé et conservé en toute sécurité et de manière adéquate, ainsi qu'être maintenu dans un endroit sûr auquel seuls le Neurologue traitant et le personnel désigné du centre ont accès. Dès sa réception, le siponimod doit être conservé à une température comprise entre 2 et 8 °C.
- Pour obtenir un supplément de produit pour le / la patient(e), le Neurologue traitant devra soumettre un formulaire de réapprovisionnement / de suivi du / de la patient(e) au responsable du programme via la plate-forme en ligne GEMS. Avant d'obtenir le produit, le Neurologue traitant examinera et confirmera que :
  - o le traitement continue d'être bénéfique pour le / la patient(e) ; et
  - o tous les événements indésirables ont été signalés conformément à la législation / réglementation locale ; et
  - o toutes les approbations locales pertinentes ont été obtenues s'il y a lieu.
- Le Neurologue traitant devra également soumettre un formulaire de réapprovisionnement / de suivi du / de la patient(e) pour informer Novartis de l'arrêt d'un(e) patient(e).
- Les informations relatives au suivi du / de la patient(e) seront obtenues sur le formulaire de réapprovisionnement / de suivi du / de la patient(e)

\*un médecin de Novartis, doté des mêmes compétences que le médecin responsable, remplaçant le médecin responsable en cas d'absence afin de garantir la constance du suivi et la continuité du programme. Même si le médecin responsable peut déléguer des tâches, il reste le seul responsable de ses fonctions.

Les **critères suivants doivent être remplis** pour accéder au Programme d'usage compassionnel :

- Une demande indépendante doit être obtenue de la part du Neurologue traitant ;
- Le / La patient(e) à traiter est atteint(e) d'une maladie ou affection (à savoir la SEP-SP active) grave ou menaçant le pronostic vital, et aucun traitement alternatif comparable ou satisfaisant n'est disponible pour traiter cette maladie ou affection ;
- Le / La patient(e) n'est pas éligible ou en mesure d'être recruté(e) dans une étude clinique en cours avec le siponimod et / ou dans une étude en cours dans l'indication envisagée de ce programme.
- Il existe un bénéfice potentiel pour le / la patient(e) justifiant le risque éventuel lié à l'utilisation du traitement, et ce risque éventuel n'est pas déraisonnable dans le contexte de la SEP-SP ;
- La mise à disposition du siponimod n'interférera pas avec l'initiation, le déroulement ou l'achèvement d'une étude clinique ou d'un programme global de développement de Novartis, et
- La mise à disposition, telle que décrite ci-dessus, est autorisée par la législation et la réglementation locales.

### **Critères d'inclusion**

Les patients éligibles à l'inclusion dans ce Programme d'usage compassionnel doivent satisfaire à **tous** les critères suivants :

1. Patient(e) adulte en mesure de fournir un consentement éclairé écrit et l'ayant effectivement fourni (remarque : la preuve d'efficacité dans l'étude de phase III EXPAND [Kappos et coll. 2018] a été établie chez des patients âgés de 18 à 61 ans [inclus] au moment de la sélection).
2. Diagnostic de sclérose en plaques de forme secondairement progressive (SEP-SP) active telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. La diagnose de SEP-SP doit suivre une évolution pathologique initiale faite de

rechutes et rémissions de la sclérose en plaques (SEP) et en concordance avec les critères diagnostiques publiés (Lublin et Reingold 1996, Rovaris et coll. 2006, Lublin et coll. 2014)

3. Le / La patient(e) est ambulatoire, c.-à-d. qu'il / elle présente un score EDSS  $\leq 6,5$
4. Le / La patient(e) ne dispose d'aucun traitement alternatif comparable ou satisfaisant pour la SEP-SP
5. Le/La patient (e) doit être génotypé pour le gène CYP2C9.
6. Le / La patient(e) ne peut pas être traité(e) de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et commercialisés disponibles, conformément aux recommandations cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et / ou d'innocuité.

Le consentement éclairé écrit du / de la patient(e) doit être obtenu **avant de** débiter le traitement.

Si le consentement ne peut pas être exprimé par écrit, il doit être documenté et attesté de manière formelle, idéalement par un témoin de confiance indépendant.

### **Critères d'exclusion**

Les patients éligibles à ce Programme d'usage compassionnel ne peuvent répondre à **aucun** des critères suivants :

1. Exclusions en ce qui concerne la maladie
  - a. Sclérose en plaques rechutes- rémission (SEP-RR)
  - b. Sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP)
  - c. Sclérose en plaques Secondaire progressive sans activité de la maladie (SPMS)
2. État de santé interdisant l'inclusion, comme des analyses de biologie clinique anormales ou des maladies sous-jacentes
  - a. Patients atteints d'une maladie chronique évolutive ou stable du système immunitaire mais traitée, autre que la SEP (p. ex. polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, syndrome de Sjögren, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, etc.), ou atteints d'un syndrome d'immunodéficience avéré (SIDA, immunodéficience héréditaire, immunodéficience induite par des médicaments)
  - b. Infections actives sévères. Les patients atteints d'une infection sévère ne devront être inclus qu'après la résolution totale de celle-ci
  - c. Bloc AV du deuxième degré de type Mobitz II ou supérieur, maladie du sinus, bloc cardiaque sino-atrial ou allongement significatif de l'intervalle QT ( $QTc \geq 500$  ms).
  - d. Antécédents d'arrêt cardiaque, syncopes récidivantes, bradycardie symptomatique, maladie cérébro-vasculaire sévère, hypertension non contrôlée ou syndrome d'apnée du sommeil sévère non traité.
  - e. Maladie hépatique significative
  - f. Œdème maculaire en cours (les patients présentant des antécédents d'œdème maculaire résolu sont admis à l'inclusion dans ce programme)
  - g. Patients homozygotes pour CYP2C9\*3 (génotype CYP2C9\*3\*3)
  - h. Patients dont les antécédents de varicelle n'ont pas été confirmés par un professionnel de santé ou qui ne sont pas documentés comme ayant reçu un protocole de vaccination complet avec le vaccin contre la varicelle. Ceux-ci doivent être soumis à une détection des anticorps pour le virus de la varicelle-zona (VZV) avant le début du traitement par siponimod. Un protocole de vaccination complet avec le vaccin contre la varicelle est requis pour les patients négatifs suite au test de détection des anticorps avant de débiter le traitement par siponimod. Le début du traitement par siponimod doit être retardé d'un mois après la fin du protocole vaccinal en vue de permettre l'obtention d'un effet total de la vaccination.

- i. Antécédents d'hypersensibilité à des médicaments ou métabolites de classes chimiques similaires à celle du siponimod.
  - j. Antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive ou de méningite à cryptocoque.
  - k. Cancers en évolution.
  - l. Patients ayant présenté dans les 6 derniers mois un infarctus du myocarde (IM), un angor instable, une insuffisance cardiaque décompensée (nécessitant une hospitalisation), ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la New York Heart Association (NYHA)
3. Exclusion suite à un traitement précédent :
- a. Natalizumab, médicaments immunosuppresseurs / chimiothérapeutiques (p. ex. azathioprine, méthotrexate) au cours des 6 mois précédant le recrutement
  - b. Rituximab, ofatumumab, ocrélizumab, cladribine ou cyclophosphamide au cours de l'année précédant le recrutement
  - c. Administration de mitoxantrone au cours des deux années précédant le recrutement, ou éléments prouvant une cardiotoxicité après l'administration de mitoxantrone, ou dose cumulée pendant toute la vie supérieure à 60 mg/m<sup>2</sup>
  - d. Alemtuzumab, radiothérapie du système lymphoïde, greffe de moelle osseuse ou autres traitements immunosuppresseurs dotés d'effets d'une durée potentielle supérieure à 6 mois, à un quelconque moment
4. Traitements concomitants excluant le recrutement :
- a. Alemtuzumab, azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine, méthotrexate, mitoxantrone, natalizumab, rituximab, ofatumumab ou ocrélizumab en tant que traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs
  - b. Uniquement pendant l'instauration du traitement : antiarythmiques de classe Ia (p. ex. quinidine, procaïnamide) ou de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol)
5. Présenter l'un des paramètres de biologie clinique suivants en dehors des plages autorisées :
- a. Alanine transaminase (ALAT), aspartate transaminase (ASAT) ou gamma-glutamyl transférase (GGT) au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN)
  - b. Numération des globules blancs (GB) < 3 500/mm<sup>3</sup> (< 3,5 x 10<sup>9</sup>/l)
  - c. Numération des lymphocytes < 800/mm<sup>3</sup> (< 0,8 x 10<sup>9</sup>/l)
  - d. Kaliémie > LSN
6. Participation à une précédente étude de recherche au cours des 30 jours précédant le recrutement ou dans un délai équivalant à cinq demi-vies du produit expérimental ou jusqu'à ce que l'effet pharmacodynamique attendu soit revenu à la valeur initiale, selon le délai le plus long parmi ceux-ci
7. Critères relatifs à la grossesse et exigences de contraception
- a. Femme enceinte ou allaitante, la grossesse étant définie comme l'état d'une femme après la conception jusqu'au terme de la gestation, confirmé par un dosage biologique positif de l'hCG (> 5 mUI/ml).
  - b. Femme en âge de procréer, définie comme toute femme physiologiquement en mesure de contracter une grossesse, SAUF si elle :
    - est une femme dont le(s) partenaire(s) a / ont subi une stérilisation par vasectomie ou par d'autres moyens.
    - utilise un moyen de contraception hautement efficace pendant la durée du traitement

	<p>par siponimod et pendant au moins dix jours après l'arrêt du traitement par siponimod. Une méthode de contraception hautement efficace est définie comme une méthode dont le taux d'échec est inférieur à 1 % par an lorsqu'elle est utilisée constamment et correctement, comme les implants, les contraceptifs injectables, la pilule contraceptive combinée, certains dispositifs intra-utérins (DIU) ; l'abstinence périodique (p. ex. méthodes du calendrier, basée sur l'ovulation, symptothermique, post-ovulation) n'est pas admise.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• observe une abstinence totale de rapports sexuels homme-femme (lorsque cela correspond au mode de vie habituel et privilégié du sujet, et si la réglementation locale l'autorise)</li> </ul> <p>8. Incapacité à comprendre et à respecter les instructions et les exigences relatives au traitement.</p> <p>9. Hypersensibilité à la substance active ou à la cacahuète, au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP (voir protocole).</p>
Durée du programme	<p>Le siponimod sera fourni gratuitement par Novartis Pharma S.A. sur base individuelle, pour chaque patient(e) par l'intermédiaire du Neurologue traitant et conformément aux critères stipulés dans ce programme depuis de la mise en place du Programme d'usage compassionnel jusqu'à ce que le produit soit disponible sur le marché dans l'indication visée en Belgique, ou jusqu'à jugement clinique du médecin traitant que le / la patient(e), ne tire plus de bénéfice de la poursuite du traitement (p. ex. manque d'efficacité globale). La première de ces éventualités mettra fin au programme.</p> <p>Le programme s'arrête quand une décision concernant le remboursement est prise ou le 1er juillet 2021, selon la première éventualité.</p>
Conditions de distribution	<p>Tous les documents relatifs à ce Programme d'usage compassionnel seront archivés par Novartis Pharma N.V. en Belgique pendant au moins 10 ans. Les demandes d'inclusion des patients devront être archivées par le Médecin responsable ou une personne désignée pendant au moins dix ans.</p> <p>Pour soumettre une demande, les étapes suivantes doivent être respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remise de ce protocole au Neurologue traitant avec la confirmation qu'il / elle est formé(e) au protocole en question par la lecture attentive de celui-ci.</li> <li>- Un formulaire de demande initiale / formulaire de déclaration du médecin, complété par le Neurologue traitant :</li> </ul> <p>Avant la soumission de la demande initiale d'approvisionnement de siponimod pour un(e) patient(e) en particulier, ce dernier / cette dernière doit être correctement informé(e) par le Neurologue traitant en ce qui concerne les bénéfices, l'utilisation et les risques du traitement. Le / La patient(e) doit donner son consentement en signant le formulaire de consentement éclairé. Le Neurologue traitant doit s'assurer que le / la patient(e) est éligible au programme sur base des critères d'inclusion et d'exclusion décrits ci-dessus. Les patients peuvent décider à tout moment de mettre un terme à leur participation à ce programme. Le Neurologue traitant peut également décider d'arrêter le traitement lorsqu'il / elle est convaincu(e) que celui-ci est néfaste pour le / la patient(e).</p> <p>Le formulaire de déclaration du Neurologue traitant contient ce qui suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Il / Elle est personnellement responsable de l'utilisation d'un produit non (encore) disponible dans la présente indication.</li> <li>- Il / Elle tient compte du risque pour les patients lié à l'utilisation d'un médicament non autorisé dans l'indication visée. Il / Elle estime que le bénéfice potentiel pour le / la patient(e) dépasse les risques.</li> </ul>

Responsable du programme	<p>Novartis Pharma N.V. Mieke Jansen Affaires médicales pharmaceutiques Medialaan 40 boîte 1 B-1800 Vilvoorde Tél : +32 (0)22461758 Medical-1.Affairs@novartis.com</p> <p><b>Médecin responsable</b> Leen Tobback Medialaan 40 boîte 1 B-1800 Vilvoorde Leen.Tobback@novartis.com</p>												
Modalités pour l'élimination	<p>Tout médicament non utilisé doit être retourné à Novartis Pharma N.V. ou détruit dans un établissement adéquat dès que possible après que le / la patient(e) a arrêté le Programme d'usage compassionnel. Les médicaments délivrés pour la demande d'un(e) patient(e) particulier(-ère) dans le cadre d'un Programme d'usage compassionnel peuvent uniquement être utilisés par le / la patient(e) en question.</p> <p>Novartis Pharma N.V a conclu une entente contractuelle avec Movianto, un dépôt local tiers, qui se charge de l'élimination du siponimod et collecte le siponimod pour une destruction ultérieure par Indaver.</p> <p>Veuillez contacter Novartis Pharma Belgique (<a href="mailto:medical-1.affairs@novartis.com">medical-1.affairs@novartis.com</a>) afin de définir les modalités pratiques de retour des médicaments à :</p> <p style="text-align: center;">Movianto Belgium N.V., an Owens &amp; Minor Company Waterkeringstraat 1 B-9320 Alost, Belgique</p>												
Informations pour l'enregistrement des effets indésirables graves inattendus suspectés	<p>Les <b>effets indésirables</b> issus des études cliniques ont été principalement définis sur base de l'expérience de la phase en double aveugle de l'étude EXPAND (<a href="#">Kappos et coll. 2018</a>) et sont énumérés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA (voir <a href="#">Tableau</a>)</p> <p>Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les effets indésirables les plus fréquents étant cités d'abord. En outre, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>) ; fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>) ; peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>) ; rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1\ 000</math>) ; très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p> <p><b>Tableau</b>      <b>Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables dans EXPAND<sup>†</sup></b></p> <table border="1" data-bbox="331 1720 1551 1998"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 1720 847 1895">Effets indésirables</th> <th data-bbox="847 1720 1114 1895">Siponimod 2 mg N= 1 099 %</th> <th data-bbox="1114 1720 1358 1895">Placebo N=546 %</th> <th data-bbox="1358 1720 1551 1895">Catégorie de fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="331 1895 1551 1944"><b>Infections et infestations</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1944 847 1998">Zona*</td> <td data-bbox="847 1944 1114 1998">2,5</td> <td data-bbox="1114 1944 1358 1998">0,7</td> <td data-bbox="1358 1944 1551 1998">fréquent</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)</b></p>	Effets indésirables	Siponimod 2 mg N= 1 099 %	Placebo N=546 %	Catégorie de fréquence	<b>Infections et infestations</b>				Zona*	2,5	0,7	fréquent
Effets indésirables	Siponimod 2 mg N= 1 099 %	Placebo N=546 %	Catégorie de fréquence										
<b>Infections et infestations</b>													
Zona*	2,5	0,7	fréquent										

	Nævus mélanocytaire*	4,9	2,9	fréquent
	<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
	Lymphopénie*	1,3	0,0	fréquent
	<b>Affections du système nerveux</b>			
	Céphalées*	15,2	13,9	très fréquent
	Sensations vertigineuses	6,8	4,8	fréquent
	Convulsions*	1,7	0,4	fréquent
	Tremblements*	1,6	0,5	fréquent
	<b>Affections oculaires</b>			
	Œdème maculaire*	1,8	0,2	fréquent
	<b>Affections cardiaques</b>			
	Bradycardie*	6,2	3,1	fréquent
	Bloc auriculo-ventriculaire* (1 <sup>er</sup> & 2 <sup>e</sup> degré)	1,6	0,7	fréquent
	<b>Affections vasculaires</b>			
	Hypertension*	12,6	9,0	très fréquent
	<b>Affections gastro-intestinales</b>			
	Nausées	6,7	3,5	fréquent
	Diarrhée	6,4	4,2	fréquent
	<b>Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>			
	Douleur des extrémités*	6,3	4,0	fréquent
	<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
	Œdème périphérique*	8,1	4,4	fréquent
	Asthénie	2,5	1,3	fréquent
	<b>Investigations</b>			
	Élévation des analyses de la fonction hépatique*	11,3	3,1	très fréquent
	Déclin des tests de la fonction pulmonaire*	1,5	0,5	fréquent
	† Phase centrale - Pool contrôlé			
	*Le groupement des termes préférentiels a été pris en compte pour la détermination de la fréquence des effets indésirables			
Références	Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC et coll. (2018). Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet; 391: 1263-1273.			
	Lublin FD, Reingold SC (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology; 46: 907-911.			

	<p>Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et coll. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. <i>Neurology</i>; 83: 278-286.</p>
--	---

	<p>Rovaris M, Confavreux C, Furlan R et coll. (2006); Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. <i>Lancet Neurology</i>; 5:343-354.</p>
--	--

Productnaam	Siponimod
Actieve stof	Siponimod, BAF312, is een nieuwe sfingosine-1-fostaat (sfingosine-1-phosphate, S1P) receptormodulator (S1P1/S1P5-selectieve agonist) die het aantal perifere lymfocyten in het bloed verlaagt. Eenmaal daags dient een kleine pil via de mond te worden ingenomen die het risico op progressie van de handicap verlaagt met een veiligheidsprofiel dat gelijk is aan dat van andere S1P-modulatoren bij patiënten met secundaire multiple sclerose (SPMS), zoals te zien is in het fase III-onderzoek EXPAND.
Indicatie en voorwaarden voor gebruik	Siponimod, BAF312, wordt verstrekt aan volwassen patiënten, in de vorm van film-omhulde tabletten (beschikbaar in 0.25mg en 1 mg bedoeld voor orale inname), die in staat zijn schriftelijk toestemming te geven en dit ook hebben gedaan (opmerking: bewijs van werkzaamheid is aangetoond in het fase III-onderzoek van EXPAND (Kappos et al 2018) bij patiënten in de leeftijd van 18 tot en met 61 jaar op het moment van de screening). De patiënt moet gediagnosticeerd zijn met SPMS met ziekte-activiteit na een beginnend relapsing-remitting ziekteverloop van multiple sclerose (MS) en voldoen aan de gepubliceerde diagnostische criteria (Lublin and Reingold 1996, Rovaris et al 2006, Lublin et al 2014). De patiënt is ambulante, m.a.w. heeft een EDSS-score $\leq 6,5$ en er is geen vergelijkbare of bevredigende alternatieve therapie beschikbaar voor de behandeling van SPMS. De patiënt kan niet op bevredigende wijze met goedgekeurde en commercieel beschikbare alternatieve behandelmethoden worden behandeld, in overeenstemming met klinische richtlijnen, door problemen met de veiligheid of werkzaamheid.
Voorwaarden, uitstel en verdere regels voor deelname van de patiënten.	<p>Het doel van dit 'compassionate use'-programma is om siponimod toegankelijk te maken voor een groep patiënten die lijdt aan SPMS met ziekte-activiteit en die, volgens de mening en klinische beoordeling van de behandelend neuroloog, gebaat zou zijn met de behandeling van het product waarvoor momenteel een vergunning voor het op de markt brengen aanwezig is, maar dat nog niet aangekocht kan worden in België.</p> <p>Siponimod zal gratis worden verstrekt door Novartis Pharma N.V op basis van onderstaande procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De behandelend neuroloog controleert lopende klinische onderzoeken die geschikt zouden kunnen zijn voor de patiënten en controleert de inclusie-/exclusiecriteria voor deelname aan het 'compassionate use'-programma.</li> <li>- Het onderbouwde verzoek (met betrekking tot definiëring van de bestaande medische behoefte) voor toediening van siponimod aan een individuele patiënt, wordt door de behandelend neuroloog verstuurd naar de verantwoordelijke arts via het online platform van Novartis (<a href="https://www.novartis.com/our-focus/healthcare-professionals/managed-access-programs">https://www.novartis.com/our-focus/healthcare-professionals/managed-access-programs</a>) GEMS genoemd.</li> <li>- De verantwoordelijke arts of de vertegenwoordiger controleert de inclusie-/exclusiecriteria en motivatie van de behandelend neuroloog om deze patiënt in te schrijven. In geval van een positief advies (binnen vijf werkdagen na ontvangst van alle noodzakelijke informatie van de behandelend neuroloog) en in overeenstemming met het beleid en de procedures van Novartis Pharma, stuurt de</li> </ul>

- verantwoordelijke arts zijn/haar toestemming naar de voor het programma verantwoordelijke persoon.
- Via het online platform GEMS wordt de behandelende neuroloog geïnformeerd over de beslissing voor inclusie van de patiënt in het 'compassionate use'-programma. Bij een bevestigde positieve beslissing wordt siponimod naar de ziekenhuisapotheker verzonden na ondertekening van de noodzakelijke formulieren (overeenstemmingsbrief en veiligheidstraining) en teruggestuurd naar de verantwoordelijke van het programma (gemiddeld tien werkdagen).
  - Siponimod moet door hiervoor aangewezen personeel worden ontvangen op de behandellocatie, op een veilige en juiste wijze worden verwerkt en bewaard, en opgeslagen op een beveiligde locatie die alleen toegankelijk is voor de behandelend neuroloog en hiervoor aangewezen personeel. Na ontvangst dient siponimod te worden bewaard bij een temperatuur tussen 2 - 8 °C.
  - Voor de ontvangst van aanvullende producten voor de patiënt, dient de behandelend neuroloog een herbevoorradsings-/follow-up formulier voor de patiënt in te dienen via het online platform GEMS. Vóór ontvangst van het product beoordeelt en bevestigt de behandelend neuroloog dat:
    - o de patiënt nog steeds is gebaat bij de behandeling en;
    - o alle bijwerkingen zijn gerapporteerd volgens de lokale wetten/voorschriften en;
    - o alle vereiste relevante lokale goedkeuringen zijn verkregen.
  - De behandelend neuroloog dient ook een herbevoorradsings-/follow-up formulier voor de patiënt in te dienen om Novartis op de hoogte stellen indien de deelname van de patiënt wordt beëindigd.
  - Informatie over de follow-up van de patiënt wordt verkregen na het herbevoorradsings-/follow-up formulier van de patiënt.

\* een NVS arts met dezelfde competenties als de verantwoordelijke arts en die deze vervangt tijdens zijn/haar afwezigheid om de consistentie van de follow-up en de continuïteit van het programma te waarborgen. Hoewel de verantwoordelijke arts taken kan delegeren, blijft hij de enige verantwoordelijke voor zijn taken.

De **onderstaande criteria moeten zijn vervuld** voor deelname aan het 'compassionate use'-programma:

- Er dient een onafhankelijk verzoek van de behandelend neuroloog te zijn ontvangen;
- De te behandelen patiënt heeft een ernstige of levensbedreigende ziekte of aandoening, m.a.w. SPMS met ziekte-activiteit, en er is geen andere vergelijkbare of bevredigende alternatieve behandeling beschikbaar om de ziekte of aandoening te behandelen;
- De patiënt komt niet in aanmerking of kan niet worden ingeschreven voor een lopend klinisch onderzoek met siponimod en/of een lopend klinisch onderzoek in de beoogde indicatie van dit programma.
- Er is een potentieel voordeel voor de patiënt om het mogelijke risico van

de behandeling te rechtvaardigen, en het mogelijke risico is niet onredelijk met betrekking tot SPMS;

- Verstrekking van siponimod heeft geen invloed op de aanvang, uitvoering of afronding van een Novartis klinisch onderzoek of een algemeen ontwikkelingsprogramma en
- Een dergelijke bepaling voor deelname zoals hierboven beschreven, is toegestaan krachtens de lokale wetten en voorschriften.

#### **Inclusiecriteria**

Patiënten die in aanmerking komen voor deelname aan dit 'compassionate use'-programma moeten voldoen aan **alle** onderstaande criteria:

1. Volwassen patiënten die in staat zijn schriftelijk toestemming te geven en dit ook hebben gedaan (opmerking: bewijs van werkzaamheid is aangetoond in het fase III-onderzoek van EXPAND (Kappos et al 2018) bij patiënten in de leeftijd van 18 tot en met 61 jaar op het moment van de screening).
2. Diagnose van secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) met actieve ziekte gedefinieerd door exacerbaties (relapses, schubs, opstoten) of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken. De diagnose van SPMS volgt een initieel relapsing-remitting ziekteverloop van multiple sclerose (MS) en voldoet aan de gepubliceerde diagnostische criteria (Lublin and Reingold 1996, Rovaris et al 2006, Lublin et al 2014).
3. De patiënt is ambulante, m.a.w. heeft een EDSS-score  $\leq 6,5$
4. Er is geen vergelijkbare of bevredigende alternatieve therapie voor de patiënt beschikbaar om SPMS te behandelen
5. De patiënt moet genotipeerd worden voor CYP2C9.
6. De patiënt kan niet op bevredigende wijze met goedgekeurde en commercieel beschikbare alternatieve behandelmethode worden behandeld, in overeenstemming met klinische richtlijnen, door problemen met de veiligheid of werkzaamheid.

De patiënt moet schriftelijk toestemming hebben verleend **vóór** het begin van de behandeling.

Indien de patiënt zich niet schriftelijk kan uitdrukken, dient een formele toestemming onder toezicht worden vastgelegd, bij voorkeur door een onafhankelijke vertrouwenspersoon.

#### **Exclusiecriteria**

Patiënten die in aanmerking komen voor deelname aan dit 'compassionate use'-programma mogen **niet** voldoen aan **een** van de ondergenoemde criteria:

1. Exclusie door aandoeningen
  - a. Relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS)
  - b. Primair-progressieve multiple sclerose (PPMS)
  - c. Secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) zonder ziekte-activiteit

2. Medische aandoeningen die inclusie uitsluiten zoals laboratoriumafwijkingen of onderliggende aandoeningen
  - a. Patiënten met een actieve of stabiele maar behandelde chronische aandoening van het immuunsysteem anders dan MS (bijv. reumatoïde artritis, sclerodermie, syndroom van Sjögren, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, enz.) of met een bekend immunodeficiëntie-syndroom (AIDS, erfelijke immuundeficiëntie, immuundeficiëntie veroorzaakt door geneesmiddelen)
  - b. Ernstige actieve infecties. Patiënten die een ernstige infectie hebben gehad, mogen alleen worden ingesloten na volledig herstel van de aandoening
  - c. Tweedegraads AV-blok Mobitz type II of hoger, sick sinus-syndroom, sino-atriaal hartblok of significante QT-verlenging ( $QTc \geq 500$  msec).
  - d. Heeft hartstilstand gehad, terugkerende syncope, symptomatische bradycardie, ernstige cerebrovasculaire aandoening, ongecontroleerde hypertensie of ernstige onbehandelde slaapapneu.
  - e. Significante leveraandoening
  - f. Langer bestaand macula-oedeem (patiënten met een voorgeschiedenis van genezen macula-oedeem mogen deelnemen aan het programma)
  - g. Patiënten die homozygoot zijn voor CYP2C9\*3 (genotype CYP2C9\*3\*3)
  - h. Patiënten zonder een door een medische zorgverlener bevestigde voorgeschiedenis van waterpokken of documentatie van een volledig vaccinatieprogramma van het varicella vaccin. Zij moeten een test op antilichamen tegen varicella zoster virus (VZV) ondergaan voordat kan worden begonnen met de behandeling met siponimod. Een volledig vaccinatieprogramma voor antilichaam-negatieve patiënten met het varicella vaccin is vereist voordat kan worden begonnen met de behandeling met siponimod. De behandeling met siponimod dient pas één maand na de afronding van het volledige vaccinatieprogramma te beginnen, om ervoor te zorgen dat het effect van de vaccinatie optimaal is.
  - i. Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor geneesmiddelen of metabolieten van dezelfde chemische klasse als siponimod.
  - j. Een voorgeschiedenis van progressieve multifocale leukoencefalopathy of cryptococce meningitis.
  - k. Patiënten met actieve maligniteiten
  - l. Patiënten met een voorgeschiedenis van myocard infarct (MI), niet stabiele angina pectoris, gedecompenseerde hartinsufficiëntie (die een intramurale behandeling vereist) of New York Hart Associatie (NYHA) klasse III/IV hartfalen in de vorige 6 maanden.
3. Exclusie door eerdere behandeling met:
  - a. Natalizumab, immunosuppressieve/chemotherapeutische medicatie (bijv. azathioprine, methotrexaat) binnen 6 maanden voor de

	<p>inschrijving.</p> <p>b. Rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, cladribine, of cyclofosfamide binnen één jaar voor de inschrijving.</p> <p>c. Een behandeling met mitoxantron in de voorgaande twee jaar voor inschrijving of aanwijzing van cardiotoxiciteit na behandeling met mitoxantron of een cumulatieve life-time dosis van meer dan 60 mg/m<sup>2</sup></p> <p>d. Alemtuzumab, bestraling van lymfoïd weefsel, beenmergtransplantatie of andere immunosuppressieve behandelingen met effecten die mogelijk langer dan 6 maanden duren, op elk moment</p> <p>4. Exclusie bij gelijktijdige behandeling met:</p> <p>a. Alemtuzumab, azathioprine, cyclofosfamide, cyclosporine, methotrexaat, mitoxantron, natalizumab, rituximab, ofatumumab, of ocrelizumab als immunosuppressieve of immuunmodulerende therapieën</p> <p>b. Alleen bij het begin van de behandeling: klasse Ia (bijv. quinidine, procaïnamide), klasse III anti-aritmische geneesmiddelen (bijv. amiodaron, sotalol)</p> <p>5. Heeft een van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden:</p> <p>a. Alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST), of gammaglutamyltransferase (GGT) hoger dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarden (ULN)</p> <p>b. Aantal witte bloedcellen (White blood cell, WBC) &lt; 3500/mm<sup>3</sup> (&lt; 3,5 x 10<sup>9</sup>/L)</p> <p>c. Aantal lymfocyten &lt; 800/mm<sup>3</sup> (&lt; 0,8 x 10<sup>9</sup>/L)</p> <p>d. Serum kalium &gt; ULN</p> <p>6. Deelname in een vorige klinische studie binnen 30 dagen voor inschrijving of binnen vijf keer de halfwaardetijd van het onderzoeksgeneesmiddel of tot het verwachte farmacodynamische effect weer terug is naar de baseline, wat het langste duurt</p> <p>7. Zwangerschapsverklaringen en voorwaarden voor anticonceptie</p> <p>a. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven (zogende vrouwen), waarbij zwangerschap wordt gedefinieerd als de toestand van een vrouw na de bevruchting en tot en met de bevalling, wat met een positieve hCG-labotest (humaan choriongonadotrofine) moet worden bevestigd (&gt; 5 mIE/mL).</p> <p>b. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, gedefinieerd als alle vrouwen die fysiologisch in staat zijn zwanger te worden, TENZIJ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• het vrouwen zijn waarvan hun partner is gesteriliseerd via vasectomie of andere methoden.</li> <li>• ze een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken voor de duur van de behandeling met siponimod en tot minstens tien dagen nadat de behandeling met siponimod is beëindigd. Een zeer effectieve anticonceptiemethode geeft een mislukingspercentage van minder dan 1% per jaar bij consistent en correct gebruik, zoals implantaten, injecties, gecombineerde orale anticonceptiemiddelen en sommige</li> </ul>
--	--

	<p>spiraaltjes. Periodieke onthouding (bijv. kalender, ovulatie, meten van de ochtendtemperatuur, post-ovulatie methoden) is geen acceptabele anticonceptiemethode.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ze geen geslachtsgemeenschap hebben (wanneer dit past bij de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon, indien geaccepteerd door de lokale regelgeving)</li> </ul> <p>8. Niet in staat zijn de behandelingsinstructies en voorwaarden te begrijpen en op te volgen.</p> <p>9. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor pinda, soja of enig ander vermelde hulpstof vermeldt in sectie 6.1 van de SmPC (zie protocol).</p>
<p>Duur van het programma</p>	<p>Siponimod wordt gratis verstrekt door Novartis Pharma N.V. aan een individuele patiënt die in het programma wordt opgenomen via de behandelend neuroloog volgens de criteria zoals opgesteld in dit programma vanaf de start van het 'compassionate use'-programma, totdat het product commercieel beschikbaar is op de Belgische markt in de beoogde indicatie, of totdat volgens de klinische beoordeling van de behandelend arts (bijv. totale werkzaamheid is onvoldoende), de patiënt niet langer profijt heeft van een voortzetting van de behandeling, indien dat vroeger is. Het programma zal stoppen indien er een beslissing genomen is over de terugbetalingsvoorwaarden of op de eerste juli 2021, hetgeen zich eerst voordoet.</p>
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>Alle documenten over dit 'compassionate use'-programma worden minstens 10 jaar bewaard door Novartis Pharma N.V. in België. De voorwaarden voor inclusie van patiënten dient minstens 10 jaar te worden bewaard door de verantwoordelijke arts of diens vertegenwoordiger.</p> <p>Voor de indiening van een verzoek dienen de volgende stappen te worden genomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verstrekking van dit protocol aan de behandelend neuroloog met de bevestiging dat hij/zij op de hoogte is van het protocol door het zorgvuldig te lezen.</li> <li>- Een eerste aanvraagformulier/medische verklaring van de arts, ingevuld door de behandelend neuroloog:</li> </ul> <p>Vóór de indiening van de eerste aanvraag voor toediening van siponimod aan de individuele patiënt, dient de behandelend neuroloog de patiënt goed te informeren over de voordelen, het gebruik en risico's van de behandeling. De patiënt moet zijn/haar toestemming geven door het toestemmingsformulier te ondertekenen. De behandelend neuroloog dient zich op basis van bovengenoemde inclusie- en exclusiecriteria ervan te vergewissen dat de patiënt geschikt is voor het programma. Patiënten kunnen ten alle tijde besluiten om hun deelneming aan het programma te beëindigen. De behandelend neuroloog kan ook beslissen om de behandeling te staken wanneer hij/zij er van overtuigd is dat voortzetting van de behandeling schadelijk is voor de patiënt.</p> <p>De medische verklaring van de behandelend neuroloog omvat het volgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hij/zij is persoonlijk verantwoordelijk voor het gebruik van een product dat</li> </ul>

	<p>momenteel nog niet verkrijgbaar is op de Belgische markt.</p> <p>- Hij/zij houdt ook rekening met het risico voor de patiënten om een geneesmiddel te gebruiken dat niet is toegelaten voor de onderzochte indicatie. Hij/zij is van oordeel dat de mogelijke voordelen voor de patiënt zwaarder wegen dan de risico's.</p>
Verantwoordelijke voor het programma	<p>Novartis Pharma N.V. Mieke Jansen Medical Affairs Pharma Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Tel: +32 (0)22461758 Medical-1.Affairs@novartis.com</p> <p><b>Verantwoordelijke arts</b> Leen Tobback Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Leen.Tobback@novartis.com</p>
Regels voor verwijdering	<p>Nadat de patiënt is gestopt met deelname aan het 'compassionate use'-programma, dienen alle niet-gebruikte geneesmiddelen zo snel mogelijk te worden teruggestuurd naar Novartis Pharma N.V. of te worden vernietigd. De verstrekte geneesmiddelen voor een individuele patiënt in het kader van een 'compassionate use'-programma kan alleen worden gebruikt voor die specifieke patiënt.</p> <p>Novartis Pharma N.V. heeft een schriftelijke overeenkomst met Movianto, een magazijn van een derde partij, die verantwoordelijk is voor de verwijdering en die siponimod verzamelt voor verdere vernietiging door Indaver.</p> <p>Neem contact op met Novartis Pharma België (<a href="mailto:medical-1.affairs@novartis.com">medical-1.affairs@novartis.com</a>) om praktische afspraken te maken voor het terugsturen van geneesmiddelen naar:</p> <p style="text-align: center;">Movinato Belgium N.V., een bedrijf van Owens &amp; Minor Waterkeringstraat 1 B-9320 Aalst, België</p>
Informatie over de melding van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen	<p><b>Bijwerkingen van geneesmiddelen</b> (adverse drug reactions, ADRs) van klinische onderzoeken zijn primair gedefinieerd op basis van uitkomsten van het dubbelblinde onderzoek als onderdeel van EXPAND (<a href="#">Kappos et al 2018</a>) en zijn vermeld per systeem/orgaanklasse van MedDRA (zie <a href="#">tabel</a>)</p> <p>Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt op frequentie met de meest voorkomende reacties op de eerste plaats. Bovendien is de corresponderende frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende indeling (CIOMS III): zeer vaak voorkomend (<math>\geq 1/10</math>); vaak voorkomend (<math>\geq 1/100</math> tot <math>&lt;1/10</math>); soms voorkomend (<math>\geq 1/1.000</math>)</p>

tot < 1/100); zelden voorkomend ( $\geq 1/10.000$  tot < 1/1.000); zeer zelden voorkomend (< 1/10.000).

Tabel Percentage patiënten met bijwerkingen van geneesmiddelen in EXPAND†

<b>Bijwerkingen van geneesmiddelen</b>	<b>Siponimod 2 mg</b> N= 1099 %	<b>Placebo</b> N=546 %
<b>Infecties en besmettingen</b>		
Herpes zoster*	2,5	0,7
<b>Gezwellen goedaardig, kwaadaardig en niet-gespecificeerd (incl. cysten en</b>		
Melanocytair naevus*	4,9	2,9
<b>Aandoeningen bloed- en lymfevatensstelsel</b>		
Lymfopenie*	1,3	0,0
<b>Aandoeningen zenuwstelsel</b>		
Hoofdpijn*	15,2	13,9
Duizeligheid	6,8	4,8
Aanvallen*	1,7	0,4
Tremor*	1,6	0,5
<b>Oogaandoeningen</b>		
Macula-oedeem*	1,8	0,2
<b>Hartaandoeningen</b>		
Bradycardie*	6,2	3,1
Atrioventriculair blok* (eerste- en tweedegraads)	1,6	0,7
<b>Vaataandoeningen</b>		
Hypertensie*	12,6	9,0
<b>Gastro-intestinale aandoeningen</b>		
Misselijkheid	6,7	3,5

	Diarree	6,4	4,2
	<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		
	Extreme pijn*	6,3	4,0
	<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
	Perifeer oedeem*	8,1	4,4
	Asthenie	2,5	1,3
	<b>Onderzoeken</b>		
	Leverfunctietest toegenomen*	11,3	3,1
	Longfunctietest afgenomen*	1,5	0,5
	† <i>Hoofdstudie - gecontroleerde pool</i>		
	*Voor de bepaling van de frequentie van de bijwerkingen zijn voorkeurstermen g		
Referenties	<p>Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC et al (2018). Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet; 391: 1263-1273.</p> <p>Lublin FD, Reingold SC (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology; 46: 907-911.</p> <p>Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology; 83: 278-286.</p> <p>Rovaris M, Confavreux C, Furlan R et al. (2006); Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. Lancet Neurology; 5:343-354.</p>		



Product Name	Siponimod
Active substance	Siponimod, BAF312, is a novel sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator (S1P1/S1P5-selective agonist) that leads to the reduction of peripheral lymphocyte counts in the blood. It is a small oral medication that needs to be taken once daily and reduces the risk of disability progression with a safety profile similar to that of other S1P modulators in patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS), like shown in the phase III trial EXPAND.
Indication and conditions of use	Siponimod, BAF312, will be made available for adult patients, as film-coated tablets (available in 0.25, 1 and 2 mg for oral use), who are able to provide written informed consent and have done so (note: proof of efficacy in the phase III EXPAND study (Kappos et al 2018) has been obtained in patients who were aged 18-61 years (inclusive) at screening). The patient needs to be diagnosed with SPMS with active disease following an initial relapsing-remitting disease course of multiple sclerosis (MS) and aligned with the diagnostic criteria published (Lublin and Reingold 1996, Rovaris et al 2006, Lublin et al 2014). The patient is ambulatory, i.e., has an EDSS score of $\leq 6.5$ and has no comparable or satisfactory alternative therapy available for treatment of SPMS. 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.
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>The aim of this Compassionate Use Program is to make siponimod available to a group of patients who suffer from SPMS with active disease and who, in the opinion and the clinical judgement of the Treating Neurologist, would benefit from a treatment with the product which has a marketing authorisation at the moment, but is not commercially available on the Belgian market</p> <p>Siponimod will be supplied by Novartis Pharma N.V free of charge based upon the following procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The Treating Neurologist will check ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the Compassionate Use Program.</li> <li>- The motivated request (in respect of unmet medical need definition) by the Treating Neurologist for an individual patient supply of siponimod, will be sent to the Responsible Physician via the online platform of Novartis (<a href="https://www.novartis.com/our-focus/healthcare-professionals/managed-access-programs">https://www.novartis.com/our-focus/healthcare-professionals/managed-access-programs</a>) called GEMS.</li> <li>- The Responsible Physician or designee* will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of the Treating Neurologist to enrol this patient. In case of positive advice (within five working days after receiving all necessary information from the Treating Neurologist), and in accordance with Novartis Pharma policies and procedures, the Responsible Physician will send his/her agreement to the responsible of the program.</li> <li>- Via the online platform the Treating Neurologist will be informed about the decision for inclusion of the patient in the Compassionate Use Program. If the decision is positive, the responsible for the program will make siponimod available to the Treating Neurologist.</li> <li>- In case of a confirmed positive decision, siponimod will be sent to the hospital pharmacist after the necessary signed documents (agreement letter and safety training) are returned back to the responsible of the program (average 10 working days).</li> <li>- Siponimod must be received by designated personnel at the treating site, handled and stored safely and properly, and kept in a secured location to which only the Treating Neurologist and designated site personnel have access. Upon receipt, siponimod should be stored between 2°-8°C.</li> <li>- In order to receive additional product for the patient, the Treating Neurologist must submit a patient resupply/follow-up form via the online GEMS platform to the responsible of the program. Before receiving product, the Treating Neurologist will review and confirm that: <ul style="list-style-type: none"> <li>o patient is deriving continued benefit from treatment and;</li> </ul> </li> </ul>

- all adverse events have been reported as per local laws/regulations and;
- all relevant local approvals have been obtained as required.
- The treating Neurologist must also submit a patient resupply/follow-up form to inform Novartis of patient discontinuation.
- Information about the patient follow-up will be received on the patient resupply/follow-up form.

\*a NVS physician with the same competencies as the responsible physician who replaces the responsible physician in case of absence to allow for consistency in follow-up and continuity of the program. Although the responsible physician can delegate tasks, he remains the only responsible of his duties.

The **following criteria must be fulfilled** for the provision of Compassionate Use Program:

- An independent request should be received from the Treating Neurologist;
- The patient to be treated has a serious or life-threatening disease or condition, i.e., SPMS with disease activity, and no comparable or satisfactory alternative therapy is available to treat the disease or condition;
- The patient is not eligible or able to enroll in a clinical trial running with siponimod and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.
- There is a potential patient benefit to justify the potential risk of the treatment use, and the potential risk is not unreasonable in the context of SPMS;
- Provision of siponimod will not interfere with the initiation, conduct or completion of a Novartis clinical trial or overall development program and
- Such access provision as described above is allowed as per local laws and regulations.

#### **Inclusion criteria**

Patients eligible for inclusion in this Compassionate Use Program have to meet **all** of the following criteria:

1. Adult patients who are able to provide written informed consent and have done so (note: proof of efficacy in the phase III EXPAND study (Kappos et al 2018) has been obtained in patients who were aged 18-61 years (inclusive) at screening).
2. Diagnosis of SPMS following an initial relapsing-remitting disease course of multiple sclerosis (MS) and aligned with the diagnostic criteria published (Lublin and Reingold 1996, Rovaris et al 2006, Lublin et al 2014)
3. Patient is ambulatory, i.e., has an EDSS score of  $\leq 6.5$
4. Patient has no comparable or satisfactory alternative therapy available for treatment of SPMS
5. The patient need to be genotyped for gen CYP2C9. 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.

Written patient informed consent must be obtained **prior to** start of treatment.

If consent cannot be expressed in writing, it must be formally documented and witnessed, ideally via an independent trusted witness.

#### **Exclusion criteria**

	<p>Patients eligible for this Compassionate Use Program must not meet <b>any</b> of the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disease exclusions       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)</li> <li>b. Primary progressive multiple sclerosis (PPMS)</li> <li>c. Secondary progressive multiple sclerosis without disease activity (SPMS)</li> </ol> </li> <li>2. Medical conditions precluding inclusion such as lab abnormalities or underlying diseases       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Patients with an active or stable but treated chronic disease of the immune system other than MS (e.g. rheumatoid arthritis, scleroderma, Sjogren's syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, etc.) or with a known immunodeficiency syndrome (AIDS, hereditary immune deficiency, drug-induced immune deficiency)</li> <li>b. Severe active infections. Patients affected by severe infections should only be included after full resolution of the condition</li> <li>c. Second-degree AV block Mobitz type II or higher, sick-sinus syndrome, sino-atrial heart block or significant QT prolongation (QTc <math>\geq</math>500 msec).</li> <li>d. History of cardiac arrest, recurrent syncope, symptomatic bradycardia, severe cerebrovascular disease, uncontrolled hypertension or severe untreated sleep apnea.</li> <li>e. Significant liver disease</li> <li>f. Ongoing macular edema (patients with a history of resolved macular edema are allowed to enter the program)</li> <li>g. Patients homozygous for CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3 genotype)</li> <li>h. Patients without a health-care professional confirmed history of chickenpox or documentation of a full course of vaccination with varicella vaccine. They have to undergo antibody testing to varicella zoster virus (VZV) before initiating treatment with siponimod. A full course of vaccination for antibody-negative patients with varicella vaccine is required prior to commencing treatment with siponimod. Initiation of treatment with siponimod has been postponed for one month after completion of the vaccination course to allow full effect of vaccination to occur.</li> <li>i. History of hypersensitivity to any drugs or metabolites of similar chemical classes as siponimod.</li> <li>j. History of progressive multifocal leukoencephalopathy or cryptococcal meningitis.</li> <li>k. Active malignancies.</li> <li>l. Patients with a history of myocardial infarction (MI), unstable angina pectoris, decompensated heart failure (requiring inpatient treatment), or New York Heart Association (NYHA) class III/IV heart failure in the previous 6 months.</li> </ol> </li> <li>3. Exclusion due to prior therapy:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Natalizumab, immunosuppressive/chemotherapeutic medications (e.g. azathioprine, methotrexate) within 6 months prior to enrollment</li> <li>b. Rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, cladribine, or cyclophosphamide within one year prior to enrollment</li> <li>c. Any mitoxantrone during previous two years prior to enrollment or evidence of cardiotoxicity following mitoxantrone or a cumulative life-time dose of more than 60 mg/m<sup>2</sup></li> <li>d. Alemtuzumab, lymphoid irradiation, bone marrow transplantation or other immunosuppressive treatments with effects potentially lasting over 6 months, at any time</li> </ol> </li> <li>4. Exclusion concomitant therapy :</li> </ol>
--	--

	<ol style="list-style-type: none"><li>a. Alemtuzumab, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, methotrexate, mitoxantrone, natalizumab, rituximab, ofatumumab, or ocrelizumab as immunosuppressive or immunomodulating therapies</li><li>b. Only during treatment initiation: Class Ia (e.g. quinidine, procainamide), Class III anti-arrhythmic drugs (e.g. amiodarone, sotalol)</li></ol> <p>5. Have any of the following out-of-range laboratory values:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>a. Alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST), or gamma-glutamyl transferase (GGT) greater than 5 times the upper limit of normal (ULN) range</li><li>b. White blood cell (WBC) count <math>&lt; 3,500/\text{mm}^3</math> (<math>&lt; 3.5 \times 10^9/\text{l}</math>)</li><li>c. Lymphocyte count <math>&lt; 800/\text{mm}^3</math> (<math>&lt; 0.8 \times 10^9/\text{l}</math>)</li><li>d. Serum potassium <math>&gt; \text{ULN}</math></li></ol> <p>6. Participation in a prior investigational study within 30 days prior to enrollment or within five half-lives of the investigational study drug or until the expected pharmacodynamic effect has returned to baseline, whichever is longer</p> <p>7. Pregnancy statements and contraception requirements</p> <ol style="list-style-type: none"><li>a. Pregnant or nursing (lactating) women, where pregnancy is defined as the state of a female after conception and until the termination of gestation, confirmed by a positive hCG laboratory test (<math>&gt; 5 \text{ mIU/ml}</math>).</li><li>b. Women of child-bearing potential, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, UNLESS they are:<ul style="list-style-type: none"><li>• Women whose partners have been sterilized by vasectomy or other means.</li><li>• Using a highly effective method of birth control for the duration of treatment with siponimod and for at least ten days after stopping treatment with siponimod. Highly effective method of birth control are such resulting in a less than 1% per year failure rate when used consistently and correctly, such as implants, injectables, combined oral contraceptives, and some intrauterine devices (IUDs); periodic abstinence (e.g. calendar, ovulation, symptothermal, post-ovulation methods) is not acceptable.</li><li>• Total abstinence from female-male intercourse (when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject, if accepted by local regulation)</li></ul></li></ol> <p>8. Not able to understand and to comply with treatment instructions and requirements.</p> <p>9. Hypersensitivity to the active substance, or to peanut, soya or any of the excipients listed in the list of section 6.1 of the SmPC (see protocol).</p>
--	---

Duration of the program	<p>Siponimod will be provided free of charge by Novartis Pharma N.V. on an individual patient basis via the Treating Neurologist 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 (e.g. lack of overall efficacy), the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner. The program will stop when a decision about the reimbursement criteria will be taken or on the first of July 2021 whichever comes sooner.</p>
Conditions of distribution	<p>All documents related to this Compassionate Use Program will be archived by Novartis Pharma N.V. in Belgium for at least 10 years. The demands for patient inclusion should be archived by the Responsible Physician or designee for at least ten years.</p> <p>For submission of a request, the following steps should be taken:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Provision of this protocol to the Treating Neurologist with acknowledgement that he/she is trained on the protocol by reading it carefully.</li> <li>- An initial request form/physician's declaration form, completed by the Treating Neurologist:</li> </ul> <p>Before submission of the initial request for individual patient supply of siponimod, the patient has to be informed correctly by the Treating Neurologist regarding the benefits, use and risks of the treatment. The patient has to give his/her consent by signing the informed consent form. The Treating Neurologist has to make sure that patient is eligible for the program based on the inclusion and exclusion criteria described above. Patients can decide at all time to stop their participation in this program. The Treating Neurologist can also decide to stop treatment when he/she is convinced that continuation of the treatment is harmful for the patient.</p> <p>The Treating Neurologist's declaration form includes the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- He/she is personally responsible for the use of a product that is not (yet) available in this indication.</li> <li>- He/she takes into consideration the risk of the patients to use a medicinal product not authorized in the sought indication. He considers that the potential benefit for the patient outweighs the risks.</li> </ul>
Responsible of the program	<p>Novartis Pharma N.V. Mieke Jansen Medical Affairs Pharma Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Tel:+32 (0)22461758 Medical-1.Affairs@novartis.com</p> <p><b>Responsible Physician</b> Leen Tobback Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Leen.Tobback@novartis.com</p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused medication needs to be returned to Novartis Pharma N.V. 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>Novartis Pharma N.V. has a contractual agreement with Movianto, a local third party warehouse, which ensures the disposal of siponimod and which collect siponimod for further destruction by Indaver.</p>

Please contact Novartis Pharma Belgium ([medical-1.affairs@novartis.com](mailto:medical-1.affairs@novartis.com)) to make the practical arrangements for drug return to:

Movinato Belgium N.V., an Owens & Minor Company  
Waterkeringstraat 1  
B-9320 Aalst, Belgium

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<b>Adverse drug reactions (ADRs)</b> from clinical trials have been defined primarily on the basis of the experience in the double-blind part of the EXPAND study (Kappos et al 2018) and are listed by MedDRA system organ class (see Table)			
	Within each system organ class, the ADRs are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. In addition, the corresponding frequency category for each ADR is based on the following convention (CIOMS III): very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ).			
	Table Percentage of patients with adverse drug reactions in EXPAND <sup>†</sup>			
	<b>Adverse drug reactions</b>	<b>siponimod 2 mg</b> N= 1099 %	<b>placebo</b> N=546 %	<b>frequency category</b>
	<b>Infections and infestations</b>			
	Herpes zoster*	2.5	0.7	common
	<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)</b>			
	Melanocytic nevus*	4.9	2.9	common
	<b>Blood and lymphatic system disorders</b>			
	Lymphopenia*	1.3	0.0	common
	<b>Nervous system disorders</b>			
	Headache*	15.2	13.9	very common
	Dizziness	6.8	4.8	common
	Seizure*	1.7	0.4	common
	Tremor*	1.6	0.5	common
	<b>Eye disorders</b>			
	Macular edema*	1.8	0.2	common
	<b>Cardiac disorders</b>			
	Bradycardia*	6.2	3.1	common
	Atrioventricular block*(1st & 2nd degree)	1.6	0.7	common
<b>Vascular disorders</b>				
Hypertension*	12.6	9.0	very common	
<b>Gastrointestinal disorders</b>				
Nausea	6.7	3.5	common	
Diarrhea	6.4	4.2	common	
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>				
Pain in extremity*	6.3	4.0	common	

	<b>General disorders and administration site conditions</b>			
	Edema peripheral*	8.1	4.4	common
	Asthenia	2.5	1.3	common
	<b>Investigations</b>			
	Liver function test increased*	11.3	3.1	very common
	Pulmonary function test decreased*	1.5	0.5	common
	†Core phase - Controlled pool			
	*Grouping of preferred terms were considered for ADR frequency determination			
references	<p>Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC et al (2018). Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet; 391: 1263-1273.</p> <p>Lublin FD, Reingold SC (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology; 46: 907-911.</p> <p>Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology; 83: 278-286.</p> <p>Rovaris M, Confavreux C, Furlan R et al. (2006); Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. Lancet Neurology; 5:343-354.</p>			