Summarized Information English
Informations résumées Français
Samengevatte informatie Nederlands

Summarized information_English

Product Name	Itovebi®
Active substance	Inavolisib
Indication and conditions of use	**Indication:** Treatment of adult patients with PIK3CA-mutated, oestrogen receptor (ER)-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer (LA/mBC) following recurrence on or within 12 months of completing adjuvant endocrine treatment. **Posology and Administration:** The recommended dose of Itovebi is 9 mg taken orally once daily, with or without food, in combination with palbociclib (125 mg orally daily for 21 days) and fulvestrant (500 mg intramuscularly per 28 day cycle). Treatment should be initiated by a physician experienced in the use of anticancer therapies and continued until disease progression or unacceptable toxicity. For pre/perimenopausal women and men, LHRH agonist therapy must be included.
Conditions, delays and further rules for participation of patients	Inclusion criteria **Patients considered for this Medical Need Program with Itovebi® should meet the following criteria:** 1. The patient is not eligible for a clinical trial running with Itovebi® (inavolisib) or another investigational medicinal product (IMP) in the MNP indication. 2. The patient is not eligible for treatment or cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments options that are reimbursed for the concerned indication, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. 3.≥ 18 years of age 4. If female, patients must be postmenopausal or treated with luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist therapy (e.g., goserelin or leuprolide) beginning at least 2 weeks prior and continuing for the duration of treatment 5. If male, recommendation of treatment with LHRH agonist therapy (e.g., goserelin or leuprolide) beginning at least 2 weeks prior and continuing for the duration of treatment 6. Histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of the breast that is locally advanced or metastatic and is not amenable to surgical or radiation therapy with curative intent 7. Documented ER–positive tumor according to American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) guidelines, defined as ≥ 1% of tumor cells stained positive based on the most recent tumor biopsy 8. Documented HER2-negative tumor according to ASCO/CAP guidelines, defined as a HER2 immunohistochemistry (IHC) score of 0 or 1+, or an IHC score of 2+ accompanied by a negative fluorescence, chromogenic, or silver in situ hybridization test indicating the absence of HER2 gene amplification, or a HER2/CEP17 ratio of <2.0 based on the most recent tumor biopsy and assessed locally 9. Confirmation of biomarker eligibility: valid results from PCR or NGS testing of either blood or tumor tissue documenting the presence of a PIK3CA mutation. 10. Patients must have progressed during adjuvant endocrine treatment or within 12 months of completing adjuvant endocrine therapy.

	11. Patients previously treated with a CDK 4/6 inhibitor in the (neo)adjuvant setting should have at least 12 months between discontinuation of CDK 4/6 inhibitor therapy and the occurrence of recurrence. 12. Confirmation that appropriate contraception for woman and man is used (see protocol) ● For women of childbearing potential: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraception, and agreement to refrain from donating eggs, as defined: Women must remain abstinent or use non-hormonal contraceptive methods with a failure rate of < 1% per year during the treatment period and for at least 2 weeks after the final dose of inavolisib. ● For men: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use a condom, and agreement to refrain from donating sperm, as defined below: With a female partner of childbearing potential or pregnant female partner, men must remain abstinent or use a condom during the treatment period and for at least 2 weeks after the final dose of inavolisib treatment to avoid exposing the embryo. ● Follow local prescribing information for fulvestrant and palbociclib for appropriate contraception. 13. Adequate hematologic and organ function prior to initiation of treatment, defined by the following: a.Absolute neutrophil count ≥ 1500/µL b.Hemoglobin ≥ 9 g/dL c.Platelet count ≥ 100,000/µL d.Fasting glucose < 126 mg/dL (< 7.0 mmol/L) and HbA1c < 6.4% (<46 mmol/mol). For patients with fasting glucose ≥100 mg/dL (≥5.5 mmol/L) (i.e., threshold for pre-diabetes) at baseline, recommend lifestyle changes according to American Diabetes Association guidelines; that is, dietary advice (e.g., small frequent meals, low carbohydrate content, high fiber, balanced carbohydrate intake over the course of the day, three small meals and two small snacks rather than one large meal) and exercise. Consultation with an endocrinologist or diabetologist is highly recommended. e.Total bilirubin ≤ 1.5 upper limit of normal (ULN) (<3 ULN if Gilbert's disease) f.Serum albumin ≥ 2.5 g/dL (25 g/L) g.AST and ALT ≤ 2.5xULN with the following exception: Patients with documented liver metastases: AST and ALT ≤ 5.0xULN h.ALP ≤2.5xULN with the following exception: Patients with documented liver or bone metastases: ALP ≤ 5.0xULN i.Creatinine clearance ≥30 mL/min on the basis of the CockcroftGault glomerular filtration rate estimation j.INR <1.5x ULN and aPTT <1.5x ULN For patients requiring anticoagulation therapy with warfarin or similar agents (such as Vitamin K antagonists), a stable INR between 2 and 3 is required. If anticoagulation is required for a prosthetic heart valve, then stable INR between 2.5 and 3.5 is permitted. Consult the local prescribing information for fulvestrant. <u>Exclusion criteria</u> **Patients who meet the following criteria are ineligible for the MNP:** 1. Allergy or hypersensitivity to components of the inavolisib, palbociclib, or fulvestrant formulations or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC.

	2. Chronic or current severe, uncontrolled systemic disease (e.g., clinically significant cardiovascular, pulmonary, metabolic, or infectious disease) or any other diseases, active or uncontrolled pulmonary dysfunction, metabolic dysfunction, physical examination finding, or clinical laboratory finding giving reasonable suspicion of a disease or condition that contraindicates the use of an investigational drug, that renders the patient at high risk from treatment complications 3. Any prior systemic therapy for metastatic breast cancer apart from CDK4/6i and fulvestrant which bridge the time until mutation testing results are available and drug is shipped. 4. With inflammatory bowel disease, such as Crohn's disease or ulcerative colitis, and active bowel inflammation (e.g., diverticulitis) 5. Who are immunocompromised as the result of HIV or receiving immunosuppressive therapies 6. With active uveitis or vitritis, history of uveitis, or active infectious process in the eye 7. Pregnant, lactating, or breastfeeding, or intending to become pregnant during the treatment or within 2 weeks after the final dose of study inavolisib treatment (based on local prescribing information for fulvestrant, patients may be advised to use an effective means of contraception for up to 2 years after the last dose of fulvestrant). Women of childbearing potential (including those who have had a tubal ligation) must have a negative serum pregnancy test result within 14 days prior to initiation of the treatment within the MNP.
Duration of the program	The program will start as soon as accepted by health authorities in Belgium. For patients starting Itovebi in this program, the treatment with Itovebi will be provided free of charge by Roche following the criteria stated above until the product will be reimbursed in Belgium in the envisaged indication, or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner. Patients who are included in the MNP of Itovebi at the time of reimbursement in Belgium, will switch to reimbursed Itovebi as soon as it is commercially available. This MNP program and the enrolment of new patients in this MNP will stop in case Itovebi does not obtain reimbursement in Belgium for the envisaged indication. Patients already enrolled in the MNP at that time will be offered further treatment according to the MNP protocol. New findings in regard to the benefit & risk assessment can lead to termination of the program. Roche reserves the right to modify the eligibility criteria or to terminate the program.
Conditions of distribution	Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working. The drugs will be delivered to the hospital pharmacy of the requesting physician after approval of initial request or request for resupply. Itovebi will only be made available after approval by appropriate Roche staff of a request for a particular patient submitted by the treating physician. The initiation and conduct of the treatment with Itovebi for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician. After approval of the physician's request, NV Roche SA will send the medication to the hospital pharmacy. <u>In chronological order:</u> - The treating physician has submitted a request on the Roche digital platform.

<table>
<tr><td></td><td>- The Responsible physician evaluates the submission:
● If it is not valid, the physician will be contacted by the Responsible Physician within 48 hours.
● If it is valid, the Responsible Physician gives a positive advice on the admissibility of the patient within 48 hours. Itovebi will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days after the positive advice.
- When the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medication to the physician.
- The physician will deliver Itovebi according to the SmPC to the patient in the hospital. It doesn't matter whether the patient receives the boxes from the HCP during the consultation or if the patient needs to pick them up at the hospital pharmacy.</td></tr>
<tr><td>Responsible of the program</td><td>Responsible of the Program (Contact Person): Bieke Van der Veken, nv Roche sa, Dantestraat 75 Rue Dante, 1070 Anderlecht, Tel: 0472816394, Email: bieke.van_der_veken@roche.com

Responsible Physician of the Program: Dr. Nizar Sebti, nv Roche sa, Dantestraat 75 Rue Dante, 1070 Anderlecht, Tel: 02 525 82 11, Email: nizar.sebti@roche.com</td></tr>
<tr><td>Modalities for the disposal</td><td>All unused medication should be destroyed in an appropriate facility (e.g. hospital pharmacy) as soon as possible after the patient’s discontinuation from the MNP. Medication provided for an individual patient request under the MNP should be used for that specific patient only.</td></tr>
<tr><td>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</td><td>Suspected adverse reactions should be reported to Roche, by using the digital platform or Adverse Event form attached. This should be sent by email to Roche Safety Brussels (brussels.drug_safety@roche.com).

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

Within each system organ class, the adverse reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. The corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common (≥1/10), common (≥1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), very rare (< 1/10 000), not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table Adverse drug reactions observed in patients treated with Itovebi (cfr SmPC)
<table>
<tr><td>System organ class
Adverse reaction</td><td colspan="3">Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=162</td></tr>
<tr><td></td><td>Frequency category (all grades)</td><td>All grades (%)</td><td>Grade 3-4 (%)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Infections and infestations</td></tr>
<tr><td>Urinary tract infection</td><td>Very common</td><td>13</td><td>1.2*</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Blood and lymphatic system disorders				
Thrombocytopenia	Very common	48.1	14.2
Anaemia	Very common	37	6.2*
Metabolism and nutrition disorders				
Hyperglycaemia[a]	Very common	59.9	5.6*
Decreased appetite	Very common	23.5	0
Hypokalaemia	Very common	16	2.5
Hypocalcaemia	Common	8.6	1.2*
Ketoacidosis	Uncommon[b]	–	–
Nervous system disorders				
Headache	Very common	21	0
Eye disorders				
Dry eye	Common	8.6	0
Gastrointestinal disorders				
Stomatitis[c]	Very common	51.2	5.6*
Diarrhoea	Very common	48.1	3.7*
Nausea	Very common	27.8	0.6*
Abdominal pain	Very Common	15.4	0.6*
Vomiting	Very common	14.8	0.6*
Dysgeusia	Common	8.6	0
Dyspepsia	Common	8	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[d]	Very common	22.8	0
Alopecia	Very common	18.5	0
Dry skin[e]	Very common	13	0
Dermatitis[f]	Common	2.5	0
Folliculitis	Common	1.2	0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	Very common	37.7	1.9*
Investigations				
Alanine aminotransferase increased	Very common	17.3	3.7*
Weight decreased	Very common	17.3	3.7*
Blood insulin increased	Common	6.2	0

	Grading according to CTCAE version 5.0. * No Grade 4 events were observed. [a] Includes hyperglycaemia, blood glucose increased, hyperglycaemic crisis, glycated serum protein increased, glucose tolerance impaired, diabetes mellitus, Type 2 diabetes mellitus, and glycosylated haemoglobin increased. [b] Adverse reaction reported during post-marketing experience. The frequency category was estimated as the upper limit of the 95% confidence interval calculated on the basis of the total number of patients exposed to Itovebi in clinical trials. [c] Includes aphthous ulcer, glossitis, glossodynia, lip ulceration, mouth ulceration, mucosal inflammation, and stomatitis. [d] Includes rash, rash erythematous, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, and rash pustular. [e] Includes dry skin, skin fissures, xerosis, and xeroderma. [f] Includes dermatitis, dermatitis acneiform, and dermatitis bullous.

Informations résumées_Français

Nom du medicament	Itovebi®
Nom de la substance active	Inavolisib
Indication et conditions d'utilisation	**Indication :** Traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique (LA/mBC) avec mutation PIK3CA, récepteur des œstrogènes (ER) positif, HER2 négatif, après récidive survenue pendant ou dans les 12 mois suivant la fin d'un traitement endocrinien adjuvant. **Posologie et administration :** La dose recommandée d'Itovebi est de 9 mg, à prendre par voie orale une fois par jour, avec ou sans nourriture, en combinaison avec le palbociclib (125 mg par voie orale quotidiennement pendant 21 jours) et le fulvestrant (500 mg par voie intramusculaire par cycle de 28 jours). Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des thérapies anticancéreuses et poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour les femmes préménopausées/périménopausées et les hommes, un traitement par agoniste de la LHRH doit être inclus.
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	Critères d'inclusion **Les patients envisagés pour ce Programme de Besoin Médical avec Itovebi® doivent remplir les critères suivants :** 1. Le patient n'est pas éligible à un essai clinique mené avec Itovebi® (inavolisib) ou un autre médicament expérimental dans l'indication MNP. 2. Le patient n'est pas éligible au traitement ou ne peut être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, remboursés pour l'indication concernée, conformément aux recommandations cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité. 3. Âge ≥ 18 ans. 4. Si le patient est une femme, elle doit être ménopausée ou recevoir un traitement par agoniste de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH) (par exemple, goséréline ou leuproréline) débutant au moins 2 semaines avant le traitement et à poursuivre pendant toute la durée du traitement. 5. Si le patient est un homme, il est recommandé qu'il reçoive un traitement par agoniste de la LHRH (par exemple, goséréline ou leuproréline) débutant au moins 2 semaines avant le traitement et à poursuivre pendant toute la durée du traitement. 6. Adénocarcinome du sein confirmé histologiquement ou cytologiquement, localement avancé ou métastatique, et non éligible à une intervention chirurgicale ou un traitement par radiothérapie à visée curative. 7. Tumeur avec récepteur des œstrogènes (ER) positif documentée selon les critères de l'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP), définie comme ≥ 1 % des cellules tumorales marquées positivement, sur la base de la biopsie tumorale la plus récente.

	8. Tumeur HER2 négative documentée selon les critères ASCO/CAP, définie comme un score d'immunohistochimie (IHC) HER2 de 0 ou 1+, ou un score IHC de 2+ accompagné d'un test négatif en hybridation in situ par fluorescence, chromogène ou argent indiquant l'absence d'amplification du gène HER2, ou un ratio HER2/CEP17 < 2,0 basé sur la biopsie tumorale la plus récente et évalué localement. 9. Confirmation de l'éligibilité au biomarqueur : résultats valides de tests PCR ou NGS effectués sur du sang ou des tissus tumoraux documentant la présence d'une mutation PIK3CA. 10. Progression de la maladie pendant le traitement endocrinien adjuvant ou dans les 12 mois suivant la fin de cette thérapie. 11. Si le patient a déjà été traité avec un inhibiteur de CDK 4/6 dans le cadre néoadjuvant ou adjuvant, une période minimale de 12 mois doit s'être écoulée depuis l'interruption de ce traitement et la récidive. 12. Confirmation de l'utilisation d'une contraception appropriée pour les femmes et les hommes (voir protocole): • Pour les femmes en âge de procréer: accord pour s'abstenir d'avoir des rapports hétérosexuels ou utiliser des méthodes contraceptives non hormonales avec un taux d'échec < 1 % par an pendant toute la période de traitement et durant au moins 2 semaines après la dernière dose d'inavolisib, et accord pour ne pas faire de don d'ovules. • Pour les hommes : accord pour s'abstenir d'avoir des rapports hétérosexuels ou utiliser un préservatif, et accord pour ne pas faire de don de sperme, comme suit : avec une partenaire en âge de procréer ou enceinte, les hommes doivent s'abstenir ou utiliser un préservatif pendant toute la durée du traitement et au moins 2 semaines après la dernière dose d'inavolisib pour éviter toute exposition de l'embryon. Suivre les informations locales concernant la contraception avec fulvestrant et palbociclib. 13. Fonction hématologique et organique adéquate avant l'initiation du traitement, définie par : a. Numération absolue des neutrophiles ≥ 1500/µL. b. Hémoglobine ≥ 9 g/dL. c. Plaquettes ≥ 100 000/µL. d. Glucose à jeun < 126 mg/dL (< 7,0 mmol/L) et HbA1c < 6,4 % (< 46 mmol/mol). Pour les patients ayant un glucose à jeun ≥ 100 mg/dL (≥ 5,5 mmol/L) (seuil de prédiabète), recommandation de modifier le mode de vie selon les lignes directrices de l'American Diabetes Association (par exemple, conseils diététiques, petits repas fréquents, contenu faible en glucides, haute teneur en fibres, repas équilibrés pendant la journée) et d'exercer une activité physique. Une consultation avec un endocrinologue ou un diabétologue est fortement recommandée. e. Bilirubine totale ≤ 1,5 fois la limite supérieure de la normale (ULN) (< 3 fois l'ULN en cas de maladie de Gilbert). f. Albumine sérique ≥ 2,5 g/dL (25 g/L). g. ASAT et ALAT ≤ 2,5 × ULN, avec exception : Patients ayant des métastases hépatiques documentées : ASAT et ALAT ≤ 5,0 × ULN. h. Phosphatase alcaline (ALP) ≤ 2,5 × ULN avec exception :

	Patients ayant des métastases hépatiques ou osseuses : ALP ≤ 5,0 × ULN. i. Clairance de la créatinine ≥30 mL/min selon l'estimation du taux de filtration glomérulaire de Cockcroft-Gault . j. INR < 1,5 × ULN et aPTT < 1,5 × ULN.Pour les patients nécessitant un traitement anticoagulant avec de la warfarine ou des agents similaires (tels que des antagonistes de la vitamine K), un INR stable entre 2 et 3 est requis. En cas de besoin, suivre les indications locales du fulvestrant pour une contraception adaptée. Critères d'exclusion **Les patients répondant à ces critères sont inéligibles au programme:** 1. Allergie ou hypersensibilité aux composants des formulations d'inavolisib, palbociclib ou fulvestrant ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP.. 2. Maladie systémique chronique ou sévère, non contrôlée cliniquement (par exemple, maladie cardiovasculaire, pulmonaire, métabolique ou infectieuse) ou tout autre dysfonctionnement actif ou non contrôlé. 3. Tout traitement systémique préalable pour le cancer du sein métastatique, autre que des inhibiteurs de CDK4/6 et fulvestrant, permettant de couvrir le délai d'obtention des résultats des tests de mutation jusqu'à la réception du médicament (l'objectif étant de commencer le régime INAVO120 dans les 2 mois suivant la détection de la progression). 4. Maladie inflammatoire de l'intestin (par exemple, maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) ou inflammation intestinale active (par exemple, diverticulite). 5. Immunodépression résultant du VIH ou de traitements immunosuppresseurs. 6. Uvéite ou vitrite active, antécédents d'uvéite ou processus infectieux actif au niveau des yeux. 7. Patientes enceintes, allaitantes ou prévoyant de tomber enceintes pendant le traitement ou dans les 2 semaines suivant la dernière dose d'inavolisib. Pour les patientes recevant du fulvestrant, une contraception efficace peut être conseillée jusqu'à 2 ans après la dernière dose. Les femmes en âge de procréer (y compris celles ayant eu une ligature des trompes) doivent présenter un test de grossesse sérique négatif dans les 14 jours précédant le début du traitement.
Durée	Le programme commencera dès qu'il sera approuvé par les autorités de santé en Belgique. Pour les patients débutant le traitement par Itovebi dans le cadre de ce programme, le traitement avec Itovebi sera fourni gratuitement par Roche, conformément aux critères mentionnés ci-dessus, jusqu'à ce que le produit soit remboursé en Belgique pour l'indication envisagée, ou jusqu'à ce que, selon le jugement clinique du médecin traitant, le patient ne tire plus de bénéfice de la poursuite du traitement, selon la première éventualité. Les patients inclus dans le Programme de Besoin Médical (MNP) d'Itovebi au moment du remboursement en Belgique passeront à Itovebi remboursé dès que

	celui-ci sera disponible dans le commerce. Ce programme MNP et l'enrôlement de nouveaux patients dans ce MNP seront arrêtés dans le cas où Itovebi n'obtiendrait pas de remboursement en Belgique pour l'indication envisagée. Les patients déjà inscrits dans le MNP à ce moment-là se verront proposer une poursuite du traitement selon le protocole du MNP. De nouvelles données concernant l'évaluation bénéfice/risque peuvent conduire à l'arrêt du programme. Roche se réserve le droit de modifier les critères d'éligibilité ou de mettre fin au programme.
Conditions de distribution	Les patients auront accès au médicament uniquement à l'hôpital où exerce le médecin prescripteur. Les médicaments seront livrés à la pharmacie hospitalière du médecin demandeur après approbation de la demande initiale ou de la demande de réapprovisionnement. Itovebi ne sera mis à disposition qu'après approbation par le personnel habilité de Roche d'une demande pour un patient spécifique soumise par le médecin traitant. L'initiation et la gestion du traitement par Itovebi pour un patient particulier relèveront entièrement et exclusivement de la responsabilité du médecin traitant. Après l'approbation de la demande du médecin, NV Roche SA enverra le médicament à la pharmacie de l'hôpital. <u>Dans l'ordre chronologique :</u> - Le médecin traitant soumet une demande sur la plateforme numérique de Roche. - Le médecin responsable évalue la demande : ● Si la demande n'est pas valide, le médecin traitant sera contacté par le médecin responsable dans un délai de 48 heures. ● Si la demande est valide, le médecin responsable donne un avis favorable sur l'admissibilité du patient dans un délai de 48 heures. Itovebi sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 5 jours ouvrables suivant l'avis favorable. - Une fois que la pharmacie de l'hôpital a reçu le médicament, le pharmacien suivra les procédures spécifiques à l'hôpital pour remettre le médicament au médecin. - Le médecin remettra Itovebi au patient à l'hôpital, conformément au RCP. Que le patient reçoive les boîtes du professionnel de santé lors de la consultation ou qu'il doive les récupérer à la pharmacie de l'hôpital, cela n'a pas d'importance.
Responsable du program	**Responsable du Programme (Personne de contact)** : Bieke Van der Veken, nv Roche sa, Dantestraat 75 Rue Dante, 1070 Anderlecht, Tél. : 0472 81 63 94, E-mail : bieke.van_der_veken@roche.com **Médecin Responsable du Programme :** Dr. Nizar Sebti, nv Roche sa, Dantestraat 75 Rue Dante, 1070 Anderlecht, Tél. : 02 525 82 11, E-mail : nizar.sebti@roche.com
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	Tout médicament non utilisé doit être détruit dans un établissement approprié (par exemple, la pharmacie hospitalière) dès que possible après l'arrêt du patient du programme MNP. Le médicament fourni dans le cadre d'une demande individuelle de patient dans le MNP doit être utilisé uniquement pour ce patient spécifique.

Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables inattendus graves

Les effets indésirables suspectés doivent être signalés à Roche en utilisant la plateforme numérique ou le formulaire de déclaration d'effets indésirables joint. Celui-ci doit être envoyé par e-mail à Roche Safety Brussels (brussels.drug_safety@roche.com).

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Cela permettra une identification rapide de nouvelles informations sur la sécurité. Il est demandé aux professionnels de santé de signaler tout effet indésirable suspecté.

Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les plus fréquents en premier. La catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, <1/100), rare (≥ 1/10 000, <1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau Effets indésirables observés chez les patients traités par Itovebi (cfr SmPC)

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	**Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 162**		
	Catégorie de fréquence (tous les grades)	**Tous les grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**
Infections et infestations			
Infection des voies urinaires	Très fréquent	13	1,2*
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Thrombopénie	Très fréquent	48,1	14,2
Anémie	Très fréquent	37	6,2*
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hyperglycémie[a]	Très fréquent	59,9	5,6*
Diminution de l'appétit	Très fréquent	23,5	0
Hypokaliémie	Très fréquent	16	2,5
Hypocalcémie	Fréquent	8,6	1,2*
Acidocétose	Peu fréquent[b]	–	–
Affections du système nerveux			
Céphalées	Très fréquent	21	0
Affections oculaires			
Sécheresse oculaire	Fréquent	8,6	0

Affections gastro-intestinales				
Stomatite[c]	Très fréquent	51,2	5,6*
Diarrhées	Très fréquent	48,1	3,7*
Nausées	Très fréquent	27,8	0,6*
Douleur abdominale	Très fréquent	15,4	0,6*
Vomissements	Très fréquent	14,8	0,6*
Dysgueusie	Fréquent	8,6	0
Dyspepsie	Fréquent	8	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Eruption cutanée[d]	Très fréquent	22,8	0
Alopécie	Très fréquent	18,5	0
Sécheresse cutanée[e]	Très fréquent	13	0
Dermatite[f]	Fréquent	2,5	0
Folliculite	Fréquent	1,2	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	Très fréquent	37,7	1,9*
Investigations			
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquent	17,3	3,7*
Diminution du poids	Très fréquent	17,3	3,7*
Augmentation de l'insuline sanguine	Fréquent	6,2	0

Classification selon les critères CTCAE version 5.0.

* Aucun événement de grade 4 n'a été observé.

[a] Inclut hyperglycémie, augmentation de la glycémie, crise hyperglycémique, augmentation des protéines glyquées sériques, intolérance au glucose, diabète, diabète de type 2 et augmentation de l'hémoglobine glycosylée.

[b] Effet indésirable rapporté depuis la commercialisation. La catégorie de fréquence a été estimée comme la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % calculé sur la base du nombre total de patients exposés à Itovebi dans les essais cliniques.

[c] Inclut ulcère aphteux, glossite, glossodynie, ulcération labiale, ulcération buccale, inflammation de la muqueuse et stomatite.

[d] Inclut éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse et éruption cutanée pustuleuse.

[e] Inclut sécheresse cutanée, fissures cutanées, xérose et xérodermie.

[f] Inclut dermatite, dermatite acnéiforme et dermatite bulleuse.

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Itovebi®
Naam actieve substantie	Inavolisib
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	**Indicatie:** Behandeling van volwassen patiënten met PIK3CA-gemuteerde, oestrogeenreceptor (ER)-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker (LA/mBC) na een recidief tijdens of binnen 12 maanden na voltooiing van adjuvante endocriene therapie. **Dosering en toediening:** De aanbevolen dosis Itovebi is 9 mg, eenmaal per dag oraal in te nemen, met of zonder voedsel, in combinatie met palbociclib (125 mg oraal dagelijks gedurende 21 dagen) en fulvestrant (500 mg intramusculair per cyclus van 28 dagen). De behandeling dient te worden gestart door een arts die ervaren is in het gebruik van antikankertherapieën en moet worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Voor pre-/perimenopauzale vrouwen en mannen moet een behandeling met een LHRH-agonist worden gebruikt.
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<u>Inclusiecriteria</u> **Patiënten die in aanmerking komen voor dit Medical Need Program (MNP) met Itovebi® moeten voldoen aan de volgende criteria**: 1. De patiënt komt niet in aanmerking voor deelname aan een klinische studie met Itovebi® (inavolisib) of een ander experimenteel geneesmiddel (IMP) voor de MNP-indicatie. 2. De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet bevredigend worden behandeld met de goedgekeurde en commercieel beschikbare alternatieve behandelingsopties die worden vergoed voor de betreffende indicatie, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid. 3. Leeftijd ≥ 18 jaar. 4. Indien een vrouw: patiënten moeten postmenopauzaal zijn of worden behandeld met een agonist van het luteïniserend hormoon releasing hormoon (LHRH) (bijv. gosereline of leuproreline), gestart ten minste 2 weken vóór de behandeling en voortgezet gedurende de gehele behandelingsduur. 5. Indien een man: het wordt aanbevolen dat patiënten worden behandeld met een LHRH-agonist (bijv. gosereline of leuproreline), gestart ten minste 2 weken vóór de behandeling en voortgezet gedurende de gehele behandelingsduur. 6. Histologisch of cytologisch bevestigd adenocarcinoom van de borst dat lokaal gevorderd of gemetastaseerd is en niet in aanmerking komt voor curatieve chirurgie of radiotherapie. 7. Gedocumenteerde ER-positieve tumor volgens de richtlijnen van de American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP), gedefinieerd als ≥ 1% van de tumorcellen die positief kleuren op basis van het meest recente tumorbiopt.

	8. Gedocumenteerde HER2-negatieve tumor volgens de ASCO/CAP-richtlijnen, gedefinieerd als een HER2-immunohistochemie (IHC)-score van 0 of 1+, of een IHC-score van 2+ met een negatieve fluorescentie-, chromogene of zilver-hybridisatietest in situ die de afwezigheid van HER2-genamplificatie aangeeft, of een HER2/CEP17-ratio van < 2,0 op basis van het meest recente tumorbiopt, lokaal beoordeeld. 9. Bevestiging van geschiktheid voor biomarker: geldige resultaten van PCR- of NGS-test op bloed- of tumorweefsel die de aanwezigheid van een PIK3CA-mutatie documenteert. 10. Patiënten moeten progressie hebben vertoond tijdens adjuvante endocriene therapie of binnen 12 maanden na voltooiing van deze therapie. 11. Patiënten die eerder zijn behandeld met een CDK4/6-remmer in een (neo)adjuvante setting moeten een minimale periode van 12 maanden hebben tussen het stoppen met de CDK4/6-remmer en het optreden van een recidief. 12. Bevestiging dat geschikte anticonceptie voor vrouwen en mannen wordt gebruikt (zie protocol): • Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: akkoord om zich te onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap of om anticonceptie te gebruiken, en akkoord om geen eicellen te doneren, zoals volgt: vrouwen moeten zich onthouden of niet-hormonale anticonceptiemethoden gebruiken met een faalpercentage van < 1% per jaar tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 2 weken na de laatste dosis inavolisib. • Voor mannen: akkoord om zich te onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap of om een condoom te gebruiken, en akkoord om geen sperma te doneren, als volgt: Met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd of een zwangere partner moeten mannen zich onthouden of een condoom gebruiken gedurende de behandelingsperiode en gedurende ten minste 2 weken na de laatste dosis inavolisib behandeling om blootstelling van het embryo te vermijden. Volg de lokale voorschrijfinformatie voor fulvestrant en palbociclib met betrekking tot geschikte anticonceptie. 11. Voldoende hematologische en orgaanfunctie vóór de start van de behandeling, gedefinieerd als: a. Absolute neutrofielenaantal van ≥ 1500/µL. b. Hemoglobine ≥ 9 g/dL. c. Trombocytenaantal ≥ 100.000/µL. d. Nuchtere glucose < 126 mg/dL (< 7,0 mmol/L) en HbA1c < 6,4% (< 46 mmol/mol). Voor patiënten met een nuchtere glucose ≥ 100 mg/dL (≥ 5,5 mmol/L) (drempel voor prediabetes), worden wijzigingen in de levensstijl aanbevolen volgens de richtlijnen van de American Diabetes Association (bijv. voedingsadvies, kleine, frequente maaltijden, laag koolhydraatgehalte, vezelrijk voedsel, uitgebalanceerde koolhydraatinname gedurende de dag, drie kleine maaltijden met twee kleine tussendoortjes in plaats van één grote maaltijd) en lichaamsbeweging. Overleg met een endocrinoloog of diabetoloog is sterk aanbevolen. e. Totale bilirubine ≤ 1,5 × bovenste limiet van normaal (ULN) (< 3 × ULN bij het syndroom van Gilbert). f. Serumalbumine ≥ 2,5 g/dL (25 g/L).

	g. AST en ALT ≤ 2,5 × ULN met uitzondering: Patiënten met gedocumenteerde levermetastasen: AST en ALT ≤ 5,0 × ULN h. ALP ≤ 2,5 × ULN met uitzondering: Patiënten met gedocumenteerde lever- of botmetastasen: ALP ≤ 5,0 × ULN. i. Creatinineklaring ≥30 mL/min op basis van de cockcroft-gault-formule j. INR < 1,5 × ULN en aPTT < 1,5 × ULN. Voor patiënten die anticoagulatietherapie nodig hebben met warfarine of vergelijkbare middelen (zoals vitamine K-antagonisten) is een stabiele INR tussen 2 en 3 vereist. Indien anticoagulatie nodig is bij een kunstmatige hartklep is een INR tussen 2,5 en 3,5 toegestaan. Volg de lokale voorschrijfinformatie van fulvestrant. **Exclusiecriteria** Patiënten die voldoen aan de volgende criteria komen niet in aanmerking voor het MNP: 1. Allergie of overgevoeligheid voor de componenten van de formuleringen van inavolisib, palbociclib of fulvestrant of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen in de SPK. 2. Chronische of actuele ernstige, ongecontroleerde systemische aandoeningen (bijv. klinisch significante cardiovasculaire, pulmonale, metabole of infectieuze ziekten) of andere ziekten, actieve of niet-gecontroleerde dysfunctie. 3. Enige eerdere systemische therapie voor gemetastaseerde borstkanker, behalve CDK4/6-remmers en fulvestrant die dienen als overbruggingstherapie totdat de resultaten van de PIK3CA test beschikbaar zijn. 4. Ontstekingsziekte van de darmen, zoals de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, en actieve darminfectie (bijv. diverticulitis). 5. Immunogecompromiteerde toestand als gevolg van HIV of immunosuppressieve therapieën. 6. Actieve uveïtis of vitritis, voorgeschiedenis van uveïtis, of actieve infectieuze processen in het oog. 7. Zwangere, lacterende of borstvoeding gevende vrouwen, of vrouwen die van plan zijn zwanger te worden tijdens de behandeling of binnen 2 weken na de laatste dosis inavolisib. Volgens de lokale voorschriften voor fulvestrant kan patiënten worden geadviseerd een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tot 2 jaar na de laatste dosis fulvestrant. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (inclusief die met een sterilisatie) moeten een negatieve serum zwangerschapstest hebben binnen 14 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling in het MNP.
Looptijd	Het programma zal starten zodra het is goedgekeurd door de gezondheidsautoriteiten in België. Voor patiënten die Itovebi starten binnen dit programma, zal de behandeling met Itovebi gratis worden verstrekt door Roche conform de hierboven vermelde criteria, totdat het product wordt terugbetaald in België voor de beoogde indicatie, of totdat, naar het klinisch oordeel van de

	behandelende arts, de patiënt geen voordeel meer haalt uit de voortzetting van de behandeling, afhankelijk van wat het eerst gebeurt. Patiënten die op het moment van terugbetaling in België zijn opgenomen in het MNP van Itovebi, zullen zo snel mogelijk overschakelen naar terugbetaalde Itovebi zodra dit commercieel beschikbaar is. Dit MNP en de registratie van nieuwe patiënten in dit MNP zal stoppen op het moment dat Itovebi geen terugbetaling verkrijgt in België voor de beoogde indicatie. Patiënten die op dat moment al in het MNP zijn opgenomen, krijgen verdere behandeling aangeboden volgens het protocol. Nieuwe bevindingen met betrekking tot de beoordeling van voordelen en risico's kunnen leiden tot stopzetting van het programma. Roche behoudt zich het recht voor om de geschiktheidscriteria te wijzigen of het programma stop te zetten.
Distributievoorwaarden	Patiënten zullen alleen toegang hebben tot het geneesmiddel in het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is. De geneesmiddelen zullen worden geleverd aan de ziekenhuisapotheek van de aanvragende arts na goedkeuring van de initiële aanvraag of een aanvraag voor herbevoorrading. Itovebi zal alleen beschikbaar worden gesteld na goedkeuring door de bevoegde medewerkers van Roche van een aanvraag voor een specifieke patiënt die is ingediend door de behandelende arts. Het starten en uitvoeren van de behandeling met Itovebi voor een specifieke patiënt valt volledig en uitsluitend onder de verantwoordelijkheid van de behandelende arts. Na goedkeuring van de aanvraag door de verantwoordelijke arts zal NV Roche SA het medicijn verzenden naar de ziekenhuisapotheek. <u>In chronologische volgorde:</u> - De behandelend arts dient een aanvraag in via het digitale platform van Roche. - De verantwoordelijke arts beoordeelt de aanvraag: ● Indien de aanvraag niet geldig is, wordt de behandelend arts binnen 48 uur door de verantwoordelijke arts gecontacteerd. ● Indien de aanvraag geldig is, geeft de verantwoordelijke arts binnen 48 uur een positief advies over de toelaatbaarheid van de patiënt. Itovebi wordt binnen 5 werkdagen na het positieve advies geleverd aan de ziekenhuisapotheek. - Nadat de ziekenhuisapotheek het geneesmiddel heeft ontvangen, zal de apotheker de specifieke procedures van het ziekenhuis volgen om het geneesmiddel aan de arts te overhandigen. - De arts zal Itovebi volgens de SPK aan de patiënt in het ziekenhuis afleveren. Het maakt niet uit of de patiënt de doosjes tijdens het consult van de zorgverlener ontvangt of dat hij ze zelf moet ophalen bij de ziekenhuisapotheek.
Verantwoordelijke van het programma	**Verantwoordelijke van het MNP** (contactpersoon): Bieke Van der Veken, nv Roche sa, Dantestraat 75 Rue Dante, 1070 Anderlecht, Tel: 0472816394, Email: bieke.van_der_veken@roche.com **Verantwoordelijke arts van het MNP**: Dr. Nizar Sebti, nv Roche sa, Dantestraat 75 Rue Dante, 1070 Anderlecht, Tel: 02 525 82 11, Email: nizar.sebti@roche.com

<table>
<tr><td>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</td><td>Alle ongebruikte medicijnen dienen zo snel mogelijk na het stopzetten van de patiënt in het MNP te worden vernietigd in een geschikte faciliteit (bijvoorbeeld de ziekenhuisapotheek). Medicatie die in het kader van een individuele patiënten aanvraag binnen het MNP wordt verstrekt, mag uitsluitend voor die specifieke patiënt worden gebruikt.</td></tr>
<tr><td>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen</td><td>Ernstige bijwerkingen moeten aan Roche worden gemeld door gebruik te maken van het digitale platform of het bijgevoegde formulier voor bijwerkingen. Dit formulier moet per e-mail worden verzonden naar Roche Safety Brussels (brussels.drug_safety@roche.com).

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan extra monitoring. Dit zal een snelle identificatie van nieuwe veiligheidsinformatie mogelijk maken. Zorgverleners wordt gevraagd om alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen eerst. De overeenkomende frequentiecategorie voor iedere bijwerking wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie staan de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende ernst.

Tabel Bijwerkingen waargenomen bij patiënten behandeld met Itovebi (cfr SPK)

<table>
<tr><th>Systeem/orgaan-klasse
Bijwerking</th><th colspan="3">Itovebi + palbociclib + fulvestrant
N=162</th></tr>
<tr><th></th><th>Frequentiecategorie (alle graden)</th><th>Alle graden (%)</th><th>Graad 3-4 (%)</th></tr>
<tr><td colspan="4">Infecties en parasitaire aandoeningen</td></tr>
<tr><td>Urineweginfectie</td><td>Zeer vaak</td><td>13</td><td>1,2*</td></tr>
<tr><td colspan="4">Bloed- en lymfestelselaandoeningen</td></tr>
<tr><td>Trombocytopenie</td><td>Zeer vaak</td><td>48,1</td><td>14,2</td></tr>
<tr><td>Anemie</td><td>Zeer vaak</td><td>37</td><td>6,2*</td></tr>
<tr><td colspan="4">Voedings- en stofwisselingsstoornissen</td></tr>
<tr><td>Hyperglykemie[a]</td><td>Zeer vaak</td><td>59,9</td><td>5,6*</td></tr>
<tr><td>Verminderde eetlust</td><td>Zeer vaak</td><td>23,5</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Hypokaliëmie</td><td>Zeer vaak</td><td>16</td><td>2,5</td></tr>
<tr><td>Hypocalciëmie</td><td>Vaak</td><td>8,6</td><td>1,2*</td></tr>
<tr><td>Ketoacidose</td><td>Soms[b]</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td colspan="4">Zenuwstelselaandoeningen</td></tr>
<tr><td>Hoofdpijn</td><td>Zeer vaak</td><td>21</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="4">Oogaandoeningen</td></tr>
<tr><td>Droge ogen</td><td>Vaak</td><td>8,6</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="4">Maagdarmstelselaandoeningen</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Stomatitis[c]	Zeer vaak	51,2	5,6*
Diarree	Zeer vaak	48,1	3,7*
Misselijkheid	Zeer vaak	27,8	0,6*
Buikpijn	Zeer vaak	15,4	0,6*
Braken	Zeer vaak	14,8	0,6*
Dysgeusie	Vaak	8,6	0
Dyspepsie	Vaak	8	0
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Huiduitslag[d]	Zeer vaak	22,8	0
Alopecia	Zeer vaak	18,5	0
Droge huid[e]	Zeer vaak	13	0
Dermatitis[f]	Vaak	2,5	0
Folliculitis	Vaak	1,2	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid	Zeer vaak	37,7	1,9*
Onderzoeken			
Alanine-aminotransferase verhoogd	Zeer vaak	17,3	3,7*
Gewicht verlaagd	Zeer vaak	17,3	3,7*
Bloed insuline verhoogd	Vaak	6,2	0

Classificatie volgens CTCAE versie 5.0.

* Er werden geen voorvallen van graad 4 waargenomen.

[a] Omvat hyperglykemie, bloed glucose verhoogd, hyperglykemische crisis, geglyceerd serumeiwit verhoogd, verminderde glucosetolerantie, diabetes mellitus, diabetes mellitus type 2 en geglycosyleerd hemoglobine verhoogd.

[b] Bijwerkingen gemeld door geneesmiddelenbewaking sinds het in de handel brengen. De frequentiecategorie werd geschat als de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval, berekend op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan Itovebi in klinische onderzoeken.[c] Omvat aften, glossitis, glossodynia, lipulceratie, mondulceratie, slijmvliesontsteking en stomatitis.

[d] Omvat huiduitslag, rash erythemateus, rash maculo-papulair, rash papulair, rash pruritus en pustuleuze rash.

[e] Omvat droge huid, huidkloven, xerose en xeroderma.

[f] Omvat dermatitis, acneïforme dermatitis en bulleuze dermatitis.