

Product Name	Kisqali
Active substance	LEE011/Ribociclib
Indication and conditions of use	<p>Compassionate use program of ribociclib in combination with letrozole for adult postmenopausal women as initial endocrine-based therapy for hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) locally advanced or metastatic breast cancer.</p> <p>The recommended Ribociclib dose is 600 mg (three 200 mg film-coated tablets) once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment, resulting in a complete cycle of 28 days.</p> <p>Ribociclib should be used together with 2.5 mg letrozole. Letrozole should be taken orally once daily continuously throughout the 28-day cycle.</p> <p>Dose modification of ribociclib is recommended based on individual safety and tolerability</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>Inclusion Criteria</p> <p>Patients eligible for inclusion in this Treatment Plan have to meet all of the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient is an <u>adult female</u> ≥ 18 years old at the time of informed consent. 2. <u>Advanced</u> (locoregionally recurrent or metastatic) <u>breast cancer</u> not amenable to curative therapy. 3. Only <u>postmenopausal</u> patients are allowed to be included in this program. <p><i>Postmenopausal status is defined either by:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Prior bilateral oophorectomy</i> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Age ≥ 60</i> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Age < 60 and amenorrhea for 12 or more months (in the absence of chemotherapy, tamoxifen, toremifen, or ovarian suppression) and FSH and estradiol in the post-menopausal range. If patient is taking tamoxifen or toremifen and age < 60, then FSH and plasma estradiol levels should be in postmenopausal range. <u>Note:</u> For women with therapy-induced amenorrhea, serial measurements of FSH and/or estradiol are recommended to ensure menopausal status.</i> <ol style="list-style-type: none"> 4. Patient has a histologically and/or cytologically confirmed diagnosis of <u>estrogen-receptor positive and/or progesterone receptor positive</u> breast cancer. 5. Patient has <u>HER2-negative</u> breast cancer <i>defined as a negative in situ hybridization test or an IHC status of 0, 1+ or 2+. If IHC is 2+, a negative in situ hybridization (FISH, CISH, or SISH) test is required.</i> 6. Patient has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) <u>performance status ≤ 2</u> 7. Patient has <u>adequate bone marrow and organ function</u> as defined by all of the following laboratory values: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$</i> • <i>Platelets $\geq 100 \times 10^9/L$</i>

- Hemoglobin ≥ 9.0 g/dL
 - Potassium, sodium, calcium corrected for serum albumin and magnesium within normal limits or corrected to within normal limits with supplements before first dose of the medication
 - INR ≤ 1.5
 - Serum creatinine <1.5 mg/dl or creatinine clearance ≥ 50 mL/min
 - In absence of liver metastases, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) should be below $2.5 \times \text{ULN}$. If the patient has liver metastases, ALT and AST should be $<5 \times \text{ULN}$.
 - Total serum bilirubin $< \text{ULN}$; or total bilirubin $\leq 3.0 \times \text{ULN}$ with direct bilirubin within normal range in patients with well-documented Gilbert's Syndrome
8. Patient must have a 12-lead ECG with all of the following parameters at screening:
- QTcF-interval at screening <450 msec (using Fridericia's correction)
 - Resting heart rate ≥ 50 bpm
9. Patient must be able to swallow ribociclib and letrozole tablets
10. Patients should have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form, before the start of the treatment.
11. Patients must be able to communicate with the physician and comply with the requirements of the program
12. The patient is not eligible for a clinical trial running with ribociclib and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. *In order to have the latest up-to-date status of recruiting clinical trials, the treating physicians can refer to the www.clinicaltrials.gov website.*
13. 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.

Exclusion Criteria

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

1. Patient has a known hypersensitivity to any of the excipients of ribociclib or letrozole
2. Patient who received any CDK4/6 inhibitor
3. Patient who received any prior systemic therapy for advanced breast cancer

Note:

- Patients who received (neo) adjuvant therapy for breast cancer are eligible. If the prior neo (adjuvant) therapy included letrozole or anastrozole the disease free interval must be greater than 12 months from the completion of treatment until program entry.
- Patients who received ≤ 28 days of letrozole or anastrozole for advanced disease prior to inclusion in this program are eligible.
- Any prior (neo) adjuvant anti-cancer therapy for metastatic

	<p><i>disease must be stopped at least 5 half-lives or 7 days, whichever is longer, before program entry.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Patient is concurrently using other anti-cancer therapy. 5. Patient has had major surgery within 14 days prior to starting program drug or has not recovered from major side effects. 6. Patient who has not had resolution of all acute toxic effects of prior anti-cancer therapy to NCI CTCAE version 4.03 Grade ≤ 1 (except alopecia or other toxicities not considered a safety risk for the patient at physician's discretion). 7. Patient who has received radiotherapy ≤ 4 weeks or limited field radiation for palliation ≤ 2 weeks prior to start of treatment, and who has not recovered to grade 1 or better from related side effects of such therapy (with the exception of alopecia) and/or from whom $\geq 25\%$ of the bone marrow was irradiated. 8. Patient has a concurrent malignancy or malignancy within 3 years prior to starting program drug, with the exception of adequately treated, basal or squamous cell carcinoma, non-melanomatous skin cancer or curatively resected cervical cancer. 9. Patient with <u>central nervous system (CNS) metastases</u> unless they meet all of the following criteria: <ol style="list-style-type: none"> a. <i>At least 4 weeks from prior therapy for CNS disease completion (including radiation and/or surgery) to starting the program treatment.</i> b. <i>Clinically stable CNS lesions at the time of program treatment initiation and not receiving steroids and/or enzyme-inducing anti-epileptic medications for the management of brain metastases for at least 2 weeks.</i> 10. Patient has impairment of gastrointestinal (GI) function or GI disease that may significantly alter the absorption of the program drugs (e.g., ulcerative diseases, uncontrolled nausea, vomiting, diarrhea, malabsorption syndrome, or small bowel resection) 11. Patient has a known history of HIV infection 12. Patient has any other concurrent severe and/or uncontrolled medical condition that would, in the physician's judgment, cause unacceptable safety risks or contraindicate patient participation in the program (e.g. chronic pancreatitis, chronic active hepatitis, active untreated or uncontrolled fungal, bacterial or viral infections, etc.) 13. <u>Clinically significant, uncontrolled heart disease and/or cardiac repolarization abnormalities</u>, including any of the following: <ol style="list-style-type: none"> a. <i>History of acute coronary syndromes (including myocardial infarction, unstable angina, coronary artery bypass grafting, coronary angioplasty, or stenting) or symptomatic pericarditis within 6 months prior to screening</i> b. <i>History of documented congestive heart failure (New York Heart Association functional classification III-IV)</i> c. <i>Documented cardiomyopathy</i> d. <i>Clinically significant cardiac arrhythmias (e.g. ventricular tachycardia), complete left bundle branch block, high-grade AV block (e.g. bifascicular block, Mobitz type II and third-degree AV block)</i> e. <i>Long QT syndrome or family history of idiopathic sudden death or congenital long QT syndrome, or any of the following:</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Risk factors for Torsades de Pointe (TdP) including</i>
--	--

	<p><i>uncorrected hypokalemia or hypomagnesemia, history of cardiac failure, or history of clinically significant/symptomatic bradycardia.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 2. <i>Concomitant use of medication(s) with a known risk to prolong the QT interval and/or known to cause Torsades de Pointe that cannot be discontinued (within 5 half-lives or 7 days prior to starting study drug) or replaced by safe alternative medication</i> 3. <i>Inability to determine the QTcF (Fridericia's correction) interval on screening</i> <ol style="list-style-type: none"> f. <i>Systolic blood pressure (SBP) >160 mmHg or <90 mmHg at screening</i> <p>14. Patient is currently receiving any of the following medications and cannot be discontinued 7 days prior to starting program drug:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. <i>Known strong inducers or inhibitors of CYP3A4/5, including grapefruit, grapefruit hybrids, pummelos, star-fruit, and Seville oranges</i> b. <i>That have a narrow therapeutic window and are predominantly metabolized through CYP3A4/5</i> c. <i>Herbal preparations/medications, dietary supplements.</i> <p>15. Patient is currently receiving or has received systemic corticosteroids \leq 2 weeks prior to starting program drug, or who have not fully recovered from side effects of such treatment. Note: The following uses of corticosteroids are permitted: single doses, topical applications (e.g., for rash), inhaled sprays (e.g., for obstructive airways diseases), eye drops or local injections (e.g., intra-articular)</p> <p>16. Participation in a prior investigational study within 30 days prior to enrollment or within 5-half-lives of the investigational product, whichever is longer</p> <p>The requesting physician must introduce an individual request to Novartis for every patient he wishes to include in the program. The request will be reviewed and approved or rejected by the responsible Novartis physician within 5 working days after a complete request is received. The medication will be delivered to the hospital pharmacy within 2 working days after approval of the request</p>
<p>Duration of the program</p>	<p>Ribociclib plus letrozole will be provided free of charge by Novartis Pharma on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the Compassionate Use Program until the product will be commercially available in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</p> <p>Novartis Pharma can end this program at any time. Inclusion in this program will end when drug reimbursement is obtained or when Novartis Pharma decides to discontinue this program in case of reimbursement refusal for this indication or in the light of newly emerged scientific data. Patients who are included in this program until that time and do not meet reimbursement criteria or in case when drug reimbursement is not obtained will be further treated with Ribociclib plus letrozole according to the protocol. The treating physician can also decide according to his clinical judgment to discontinue treatment, if the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment. The patient can also decide at any time to end his participation.</p>

<p>Conditions of distribution</p>	<p>The requesting physician must introduce an individual request to Novartis for every patient he wishes to include in the program. The request will be reviewed and approved or rejected by the responsible Novartis physician within 5 working days after a complete request is received. The medication will be delivered to the hospital pharmacy within 2 working days after approval of the request.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p>Responsible physician for the program Novartis Pharma Dr. Jan D'haeyer, MD Medical Director Novartis Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 jan.dhaeyer@novartis.com</p> <p>Responsible of the program Novartis Pharma Dr. Eric Strobbe, MD Therapeutic Area Head Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 eric.strobbe@novartis.com</p> <p>Contact person in case of questions Novartis Pharma Karen Detournay Medical Advisor Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)476 84 12 37 karen.detournay@novartis.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medication needs to be returned to Novartis Pharma as soon as possible after the patient's discontinuation from the Compassionate use program. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Compassionate use program can only be used for that particular patient.</p>
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>To ensure patient safety, every AE, regardless of causality assessment, occurring after the patient has provided informed consent and until 30 days after the patient has stopped program participation must be reported to Novartis after learning of its occurrence within the timeframe appropriate for the program. Every SAE must be reported to Novartis within 24 hours of learning of its occurrence. Any AEs or SAEs experienced after this 30 day period should only be reported to</p>

Novartis if the treating physician suspects a causal relationship to Kisqali and/or letrozole.

In the MONALEESA-2 trial, adverse events of any grade that occurred in at least 35% of the patients in either group were:

- neutropenia (74.3% in the ribociclib group and 5.2% in the placebo group),
- nausea (51.5% and 28.5%, respectively),
- infections (50.3% and 42.4%),
- fatigue (36.5% and 30.0%),
- and diarrhea (35.0% and 22.1%).

Nausea, infections, fatigue, and diarrhea were mostly grade 1 or 2.

The most common grade 3 or 4 adverse events ($\geq 5\%$ of the patients in either group) were:

- neutropenia (59.3% in the ribociclib group and 0.9% in the placebo group),
- leukopenia (21.0% and 0.6%, respectively),
- hypertension (9.9% and 10.9%),
- increased alanine aminotransferase level (9.3% and 1.2%),
- lymphopenia (6.9% and 0.9%),
- and increased aspartate aminotransferase level (5.7% and 1.2%).

Febrile neutropenia occurred in 5 patients (1.5%) in the ribociclib group and in none in the placebo group.

An increase of more than 60 msec from baseline in the QTcF interval occurred in 9 patients (2.7%) in the ribociclib group and in no patients in the placebo group. In the ribociclib group, 11 patients (3.3%) had at least one average QTcF interval of more than 480 msec after baseline. Of these patients, most were able to continue treatment at the 600mg dose of ribociclib without interruption.

All events were reversible and managed with dose interruption/reduction.

Nom du médicament	Kisqali
Nom de la substance active	LEE011/Ribociclib
Indication et conditions d'utilisation	<p>Programme d'usage compassionnel pour le ribociclib en association avec le létrozole, en endocrinothérapie initiale, chez les femmes adultes ménopausées atteintes d'un cancer du sein HER2-négatif avec récepteurs hormonaux positifs, localement avancé ou métastasé.</p> <p>La dose recommandée de ribociclib est de 600 mg (trois comprimés de 200 mg enrobés) une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement, pour donner un cycle complet de 28 jours.</p> <p>Le ribociclib doit être utilisé en association avec le létrozole 2,5 mg. Le létrozole doit être pris par voie orale une fois par jour en continu pendant les 28 jours du cycle.</p> <p>Une modification de la dose de ribociclib est recommandée en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle.</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p>Critères d'inclusion</p> <p>Les patientes éligibles pour ce programme doivent remplir tous les critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La patiente est une <u>femme adulte</u> de ≥ 18 ans au moment du consentement. 2. <u>Cancer du sein avancé</u> (récidive locorégionale ou métastasé) non candidat à une thérapie curative. 3. Seules les patientes <u>ménopausées</u> sont autorisées à participer à ce programme. <p><i>Le statut « ménopausée » est défini par :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Une ovariectomie bilatérale antérieure <p><i>OU</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Un âge ≥ 60 ans <p><i>OU</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Un âge < 60 ans et l'existence d'une aménorrhée depuis au moins 12 mois (en l'absence de chimiothérapie, d'administration de tamoxifène ou de torémifène, ou de suppression ovarienne) avec des taux de FSH et d'estradiol correspondant à un état de ménopause. Si une patiente de < 60 ans prend du tamoxifène ou du torémifène, les taux de FSH et d'estradiol plasmatique doivent correspondre à un état de ménopause. <i>Remarque :</i> Chez les femmes présentant une aménorrhée induite par un traitement, il est recommandé d'effectuer des mesures en série de la FSH et/ou de l'estradiol pour s'assurer d'un véritable état de ménopause. <ol style="list-style-type: none"> 4. La patiente a un diagnostic histologique et/ou cytologique confirmé de cancer du sein <u>exprimant des récepteurs aux œstrogènes et/ou des récepteurs à la progestérone</u>. 5. La patiente a un cancer du sein au statut <u>HER2 négatif</u> défini par un résultat de test d'hybridation in situ négatif ou par un statut de 0, 1+ ou 2+ en IHC. Si le résultat d'IHC est de 2+, une confirmation par un test d'hybridation in situ (FISH, CISH, ou SISH) négatif est requise. 6. La patiente a un <u>score de performance</u> ECOG (Eastern Cooperative

Oncology Group)) ≤ 2 .

7. La patiente présente une fonction adéquate de la moelle osseuse et des organes, déterminée par l'ensemble des valeurs d'analyses biologiques suivantes :

- Numération absolue des neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$
- Hémoglobine $\geq 9,0$ g/dl
- Potassium, sodium, calcium corrigé en fonction de l'albumine sérique et magnésium dans les valeurs normales, ou corrigés avec des suppléments pour entrer dans les valeurs normales, avant la première dose du traitement
- INR $\leq 1,5$
- Créatinine sérique $< 1,5$ mg/dl ou clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min
- En l'absence de métastases hépatiques, les taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) doivent être inférieurs à $2,5 \times$ LNS. Si la patiente a des métastases hépatiques, les taux d'ALAT et d'ASAT doivent être $< 5 \times$ LNS.
- Bilirubine sérique totale $< \text{LNS}$; ou bilirubine totale $\leq 3,0 \times \text{LNS}$ avec une bilirubine conjuguée dans les valeurs normales chez les patientes présentant un syndrome de Gilbert documenté correctement

8. La patiente doit avoir un ECG 12 dérivations et présenter les paramètres suivants à l'évaluation de l'éligibilité :

- Intervalle QTcF (en utilisant la formule de correction de Fridericia) à l'évaluation < 450 ms
- Fréquence cardiaque au repos ≥ 50 bpm

9. La patiente doit être en mesure d'avaler les comprimés de ribociclib et de létrozole.

10. Les patientes doivent avoir été clairement et complètement informées par le médecin et avoir signé le formulaire de consentement, ce avant le début du traitement.

11. Les patientes doivent être capables de communiquer avec leur médecin et de se conformer aux exigences du programme.

12. La patiente n'est pas éligible pour une étude clinique avec le ribociclib et/ou pour une étude clinique concernant l'indication prévue dans ce programme. Pour avoir le dernier statut des études cliniques en cours de recrutement, les médecins sont invités à consulter le site internet www.clinicaltrials.gov.

13. La patiente ne peut pas être traitée de façon satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux recommandations cliniques, pour des raisons d'efficacité et/ou de sécurité.

Critères d'exclusion

Les patientes éligibles pour ce programme ne doivent correspondre à **aucun** des critères suivants :

1. La patiente présente une hypersensibilité connue à l'un ou plusieurs des excipients du ribociclib ou du létrozole.
2. Patiente ayant reçu un quelconque inhibiteur de CDK4/6.
3. Patiente ayant reçu une quelconque thérapie systémique antérieure

pour un cancer du sein avancé.

Remarque :

- Les patientes ayant reçu une thérapie (néo-)adjuvante pour un cancer du sein sont éligibles. Si la thérapie néo(-adjuvante) intégrait du létrozole ou de l'anastrozole, le laps de temps sans maladie entre l'achèvement du traitement et l'entrée dans le programme doit impérativement être supérieur à 12 mois.
 - Les patientes ayant reçu, avant l'inclusion dans le présent programme, du létrozole ou de l'anastrozole en traitement d'une maladie avancée sur une durée ≤ 28 jours, sont éligibles.
 - Toute thérapie anticancéreuse (néo-)adjuvante administrée en traitement d'une maladie métastasée doit être interrompue au moins 5 demi-vies ou 7 jours, selon la durée la plus longue, avant l'entrée dans le programme.
4. La patiente suit simultanément une autre thérapie anticancéreuse.
 5. La patiente a subi une chirurgie majeure au cours des 14 jours précédant la première prise du médicament, ou ne s'est pas rétablie d'effets secondaires majeurs.
 6. Patiente chez laquelle les effets toxiques aigus d'une thérapie anticancéreuse antérieure ne se seraient pas tous résolus vers un grade ≤ 1 selon la classification NCI-CTCAE version 4.03 (à l'exception d'une alopecie ou d'autres toxicités qui, à la discrétion du médecin, ne seraient pas considérés comme un risque pour la sécurité de la patiente).
 7. Patiente ayant reçu une radiothérapie dans un délai ≤ 4 semaines ou une radiothérapie palliative à champ limité dans un délai ≤ 2 semaines avant le début du traitement, et chez laquelle les effets secondaires de cette thérapie ne sont pas retournés vers grade 1 ou moins (à l'exception de l'alopecie), et/ou chez laquelle une proportion $\geq 25\%$ de la moelle osseuse a été irradiée.
 8. La patiente présente simultanément une autre tumeur maligne ou a eu une tumeur maligne au cours des 3 années précédant la première dose du médicament du programme, à l'exception, s'ils sont traités de façon adéquate, d'un carcinome basocellulaire ou épidermoïde, d'un cancer de la peau autre qu'un mélanome ou d'un cancer du col utérin réséqué à titre curatif.
 9. Patiente présentant des métastases au niveau du système nerveux central (SNC) sauf si l'ensemble des critères suivants sont remplis :
 - a. Délai de 4 semaines au moins entre la fin de la thérapie antérieure ciblant le SNC (notamment radiothérapie et/ou chirurgie) et l'instauration du traitement du programme.
 - b. Lésions du SNC cliniquement stables au moment de l'instauration du traitement du programme, et patiente n'ayant pas reçu de stéroïdes ni d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques pour traiter ces métastases cérébrales depuis au moins 2 semaines.
 10. La patiente présente une fonction gastro-intestinale (GI) altérée ou une maladie GI susceptible d'altérer significativement l'absorption des médicaments du programme (p.ex. maladies ulcératives, nausées non contrôlées, vomissements, diarrhées, syndrome de malabsorption ou résection du grêle).

11. La patiente présente un antécédent connu d'infection par le VIH.
12. La patiente souffre d'un quelconque trouble médical concomitant sévère et/ou non contrôlé qui, de l'avis du médecin, engendrerait des risques inacceptables pour la sécurité ou constituerait une contre-indication à la participation de la patiente au programme (p.ex. pancréatite chronique, hépatite chronique active, infections fongiques, bactériennes ou virales actives non traitées ou non contrôlées, etc.).
13. Cardiopathie cliniquement significative, non contrôlée, et/ou anomalies de la repolarisation cardiaque, pouvant être l'une des suivantes :
 - a. *Antécédents de syndromes coronariens aigus (notamment infarctus du myocarde, angor instable, pontage aortocoronarien, angioplastie coronaire, ou mise en place d'un stent), ou péricardite symptomatique au cours des 6 mois précédant l'évaluation pour ce programme.*
 - b. *Antécédent d'insuffisance cardiaque congestive documentée (stade III-IV selon la classification fonctionnelle de la New York Heart Association).*
 - c. *Cardiomyopathie documentée.*
 - d. *Arythmies cardiaques cliniquement significatives (p.ex. tachycardie ventriculaire), bloc de branche gauche complet, bloc AV de haut degré (p.ex. bloc bifasciculaire, bloc AV de type Mobitz II et de troisième degré).*
 - e. *Syndrome du QT long ou antécédent familial de mort subite idiopathique ou syndrome du QT long congénital, ou l'une des caractéristiques quelconque suivantes :*
 1. *Facteurs de risque de torsades de pointe (TdP), notamment hypokaliémie ou hypomagnésémie non corrigée, antécédent d'insuffisance cardiaque, ou antécédent de bradycardie cliniquement significative/symptomatique.*
 2. *Prise concomitante d'un ou plusieurs médicament(s) présentant un risque avéré d'allonger l'intervalle QT et/ou connu(s) pour provoquer des torsades de pointe, qu'il est impossible d'interrompre (moins de 5 demi-vies ou 7 jours avant la première dose du médicament de l'étude) ou de remplacer par un traitement alternatif sans danger.*
 3. *Incapacité à déterminer l'intervalle QTcF (avec la formule de correction de Fridericia) à l'évaluation.*
 - f. *Tension artérielle systolique (TAS) > 160 mmHg ou < 90 mmHg à l'évaluation.*
14. La patiente prend actuellement une ou plusieurs des médicaments suivants, qu'il est impossible d'interrompre 7 jours avant la première dose du médicament du programme :
 - a. *Inducteurs ou inhibiteurs puissants connus du CYP3A4/5, notamment pamplemousse, variétés hybrides du pamplemousse, pomélos, carambole et oranges amères.*
 - b. *Ceux qui ont une fenêtre thérapeutique étroite et sont principalement métabolisés via le CYP3A4/5.*
 - c. *Préparations/remèdes de phytothérapie, suppléments alimentaires.*
15. La patiente est actuellement traitée par des corticoïdes systémiques ou l'a été dans un délai ≤ 2 semaines avant la première dose du médicament du programme, ou elle ne s'est pas complètement rétablie des effets secondaires de ce traitement. Remarque : Les utilisations

	<p>suivantes de corticoïdes sont autorisées : doses uniques, applications topiques (p.ex. pour une éruption cutanée), aérosols de type inhalateurs (p.ex. pour les maladies obstructives des voies aériennes), gouttes ophtalmiques ou injections locales (p.ex. intra-articulaires).</p> <p>16. Participation à une étude expérimentale dans les 30 jours précédant le programme ou dans un délai de 5 demi-vies du produit expérimental, selon la durée la plus longue.</p> <p>Le médecin demandeur est tenu d'adresser une requête individuelle à Novartis pour chaque patiente qu'il souhaite intégrer au programme. La requête sera examinée et approuvée ou rejetée par le médecin responsable de Novartis dans un délai de 5 jours ouvrés suivant la réception d'une requête complète. Les médicaments seront livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 2 jours ouvrés suivant l'approbation de la requête</p>
Durée	<p>Le ribociclib et le létrozole seront fournis gratuitement par Novartis Pharma, sur une base individuelle, selon les critères stipulés dans ce programme, depuis le démarrage du programme d'usage compassionnel jusqu'à ce que le produit soit disponible sur le marché en Belgique dans l'indication prévue ou, selon ce qui se produit en premier, jusqu'à ce que la patiente, selon l'avis clinique du médecin, ne bénéficie plus de la poursuite du traitement.</p> <p>Novartis Pharma peut mettre fin à ce programme à tout moment. L'inclusion dans ce programme prendra fin à l'obtention du remboursement du médicament ou lorsque Novartis Pharma décidera d'y mettre un terme, comme en cas de refus de remboursement pour cette indication ou à la lumière de nouvelles données scientifiques.</p> <p>Les patientes incluses dans ce programme jusque-là et qui ne remplissent pas les critères de remboursement continueront à être traitées par l'association ribociclib-létrozole conformément au protocole ; il en sera de même en cas de non-obtention du remboursement. Le médecin peut également décider, en s'appuyant sur son jugement clinique, d'interrompre le traitement si la patiente n'en retire plus de bénéfices. La patiente peut également décider de cesser de participer à tout moment.</p>
Conditions de distribution	<p>Le médecin demandeur est tenu d'adresser une requête individuelle à Novartis pour chaque patiente qu'il souhaite intégrer au programme.</p> <p>La requête sera examinée et approuvée ou rejetée par le médecin responsable de Novartis dans un délai de 5 jours ouvrés suivant la réception d'une requête complète. Les médicaments seront livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 2 jours ouvrés suivant l'approbation de la requête</p>
Responsable	<p>Médecin responsable du programme Novartis Pharma Dr. Jan D'haeyer, MD Medical Director Novartis Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 jan.dhaeyer@novartis.com</p>

	<p>Responsable du programme Novartis Pharma Dr. Eric Strobbe, MD Therapeutic Area Head Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 eric.strobbe@novartis.com</p> <p>Personne à contacter en cas de questions Novartis Pharma Karen Detournay Medical Advisor Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)476 84 12 37 karen.detournay@novartis.com</p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament non utilisé doit être renvoyé à Novartis Pharma le plus rapidement possible après la sortie de la patiente du programme d'usage compassionnel. Les médicaments livrés suite à une demande pour une patiente individuelle dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel doivent être exclusivement administrés à la patiente concernée.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves (EIG)</p>	<p>Pour garantir la sécurité des patientes, chaque EI, indépendamment de l'évaluation de la cause, qui se produit après la signature du consentement par la patiente et jusqu'à 30 jours après que la patiente a cessé de participer au programme, doit impérativement être signalé à Novartis dès prise de connaissance dans le délai prévu pour le programme. Chaque effet EIG doit être signalé à Novartis dans les 24 heures suivant la découverte de sa survenue. Tout EI ou EIG s'étant manifesté après cette période de 30 jours ne doit être signalé à Novartis que si le médecin suspecte une relation de causalité avec KISQALI et/ou le létrozole.</p> <p>Dans l'étude MONALEESA-2, les événements indésirables de tout grade, s'étant manifestés chez au moins 35 % des patientes dans l'un ou l'autre des groupes, ont été les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - neutropénie (74,3 % dans le groupe ribociclib et 5,2 % dans le groupe placebo), - nausées (respectivement 51,5 % et 28,5 %), - infections (50,3 % et 42,4 %), - fatigue (36,5 % et 30,0 %), - et diarrhées (35,0 % et 22,1 %). <p>Les nausées, les infections, la fatigue et les diarrhées étaient, pour la plupart, de grade 1 ou 2.</p> <p>Les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 5 % dans l'un ou l'autre des groupes) ont été :</p>

- neutropénie (59,3% dans le groupe ribociclib et 0,9% dans le groupe placebo),
- leucopénie (respectivement 21,0 % et 0,6 %),
- hypertension (9,9 % et 10,9 %),
- augmentation du taux d'alanine aminotransférase (9,3 % et 1,2 %),
- lymphopénie (6,9 % et 0,9 %),
- et augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (5,7 % et 1,2 %).

Une neutropénie fébrile s'est manifestée chez 5 patientes (1,5 %) dans le groupe ribociclib et chez aucune dans le groupe placebo.

Un allongement de plus de 60 ms de l'intervalle QTcF par rapport au relevé initial s'est produit chez 9 patientes (2,7 %) dans le groupe ribociclib et chez aucune dans le groupe placebo. Dans le groupe ribociclib, 11 patientes (3,3 %) ont présenté au moins un intervalle QTcF moyen de plus de 480 ms après le relevé initial. Pour la plupart de ces patientes, il a été possible de poursuivre le traitement à la dose de ribociclib de 600 mg sans interruption.

Tous les événements se sont avérés réversibles et ont pu être résolus avec une interruption/réduction de la dose.

Naam geneesmiddel	Kisqali
Naam actieve substantie	LEE011/Ribociclib
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Compassionate use programma voor ribociclib in combinatie met letrozole als initiële endocriene behandeling bij volwassen postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve/HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.</p> <p>De aanbevolen dosis Ribociclib is 600 mg (drie filmomhulde tabletten) één keer per dag gedurende 21 opeenvolgende dagen, gevolgd door 7 dagen zonder behandeling, resulterend in een volledige 28-dagen cyclus.</p> <p>Ribociclib moet gebruikt worden samen met 2.5 mg letrozole. Letrozole moet één keer per dag oraal continu ingenomen worden gedurende de 28-dagen cyclus.</p> <p>Dosisaanpassingen van ribociclib worden aanbevolen op basis van de individuele veiligheid en tolerantie.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Inclusiecriteria</p> <p>Patiënten die in aanmerking komen voor inclusie in dit behandelingsplan moeten voldoen aan alle volgende criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De patiënte is een <u>volwassen vrouw</u> ≥ 18 jaar op het moment van de geïnformeerde toestemming. 2. <u>Gevorderde</u> (locoregionaal gerecidiveerde of gemetastaseerde) <u>borstkanker</u> dat niet in aanmerking komt voor curatieve therapie. 3. Uitsluitend <u>postmenopauzale</u> patiënten mogen in dit programma worden opgenomen. <p><i>Postmenopauzale toestand wordt gedefinieerd als:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Eerdere bilaterale ovariëctomie</i> <p><i>OF</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Leeftijd ≥ 60 jaar</i> <p><i>OF</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Leeftijd < 60 jaar en amenorroe gedurende 12 maanden of langer (in afwezigheid van chemotherapie, tamoxifen, toremifen of ovariële suppressie) en FSH en estradiol binnen de postmenopauzale waarden. Indien de patiënte tamoxifen of toremifen gebruikt en < 60 jaar is, dan dienen de FSH- en plasma-estradiolgehaltes binnen de postmenopauzale waarden te liggen. <u>Opmerking:</u> Voor vrouwen met behandelingsgeïnduceerde amenorroe worden opeenvolgende metingen van FSH en/of estradiol aanbevolen om zeker te zijn van de menopauzale toestand.</i> <ol style="list-style-type: none"> 4. Patiënte heeft een histologisch en/of cytologisch bevestigde diagnose van <u>oestrogenreceptorpositieve en/of progesteronreceptorpositieve</u> borstkanker. 5. Patiënte heeft <u>HER2-negatieve</u> borstkanker <i>gedefinieerd als een negatieve in-situ-hybridisatietest of een IHC-status van 0, 1+ of 2+. Als IHC 2+ bedraagt, is een negatieve in-situ-hybridisatietest (FISH, CISH of SISH) vereist.</i> 6. Patiënte heeft een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) <u>prestatiestatus ≤ 2</u> 7. Patiënte heeft <u>een toereikende beenmerg- en orgaanfunctie</u> zoals

gedefinieerd aan de hand van alle volgende laboratoriumwaarden:

- Absoluut neutrofielenaantal $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$
 - Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl
 - Kalium, natrium, calcium gecorrigeerd voor serumalbumine en magnesium binnen de normale grenzen of hiernaar gecorrigeerd met supplementen vóór de eerste dosis van de medicatie
 - INR $\leq 1,5$
 - Serumcreatinine $< 1,5$ mg/dl of creatinineklaring ≥ 50 ml/min
 - In afwezigheid van levermetastasen dienen alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) beneden $2,5 \times$ ULN te zijn. Indien de patiënte levermetastasen heeft, dienen ALAT en ASAT $< 5 \times$ ULN te zijn.
 - Totaal serumbilirubine $<$ ULN, of totaal bilirubine $\leq 3,0 \times$ ULN met direct bilirubine binnen de normale waarden bij patiënten met een goed gedocumenteerd syndroom van Gilbert
8. Patiënte moet bij de screening een 12-lead ECG met de volgende resultaten hebben:
- QTcF-interval bij de screening < 450 msec (met Fridericia-correctie)
 - Hartslag in rust ≥ 50 bpm
9. Patiënte moet ribociclib en letrozol tabletten kunnen inslikken
10. Patiënten moeten vóór aanvang van de behandeling duidelijk en volledig zijn geïnformeerd door de arts en het toestemmingsformulier hebben ondertekend.
11. Patiënten moeten in staat zijn om met de arts te communiceren en de vereisten van het programma te kunnen naleven.
12. De patiënte komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met ribociclib en/of een lopende klinische studie in de voorziene indicatie van dit programma. *Om de nieuwste up-to-date status van rekruterende klinische studies te hebben, kunnen de artsen de website www.clinicaltrials.gov raadplegen.*
13. De patiënte kan niet op voldoende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, volgens de klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid.

Exclusiecriteria

Patiënten die in aanmerking komen voor dit behandelingsplan, mogen aan **geen** van de volgende criteria voldoen:

1. Patiënte heeft een bekende overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen van ribociclib of letrozol
2. Patiënte die een CDK4/6-remmer heeft gekregen
3. Patiënte die een eerdere systemische behandeling voor gevorderde borstkanker heeft gekregen

Opmerking:

- Patiënten die een (neo)adjuvante behandeling voor borstkanker hebben gekregen, komen in aanmerking. Indien de eerdere neo(adjuvante) behandeling bestond uit letrozol

	<p><i>of anastrozol moet het ziektevrije interval langer zijn dan 12 maanden vanaf de voltooiing van de behandeling tot de deelname aan het programma.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Patiënten die ≤ 28 dagen letrozol of anastrozol voor een gevorderde ziekte hebben gekregen voorafgaand aan de inclusie in dit programma komen in aanmerking.</i> • <i>Alle eerdere (neo)adjuvante antikankerbehandelingen voor gemetastaseerde ziekte moeten ten minste 5 halfwaardetijden of 7 dagen, wat het langst is, vóór deelname aan het programma worden stopgezet.</i> <ol style="list-style-type: none"> 4. Patiënte gebruikt momenteel een andere antikankerbehandeling. 5. Patiënte heeft binnen 14 dagen vóór het starten met het programmageneesmiddel een zware operatie ondergaan of is niet hersteld van ernstige bijwerkingen. 6. Patiënte bij wie alle acute toxische effecten van een eerdere antikankerbehandeling niet tot een graad ≤ 1 volgens NCI CTCAE versie 4.03 zijn teruggekeerd (met uitzondering van alopecia of andere toxiciteiten die naar het oordeel van de arts niet als veiligheidsrisico voor de patiënte worden beschouwd). 7. Patiënte die radiotherapie ≤ 4 weken of beperkt-veld bestraling voor palliatie ≤ 2 weken vóór aanvang van de behandeling heeft gekregen, en die niet is hersteld naar graad 1 of beter van gerelateerde bijwerkingen van die behandeling (met uitzondering van alopecia) en/of bij wie ≥ 25% van het beenmerg werd bestraald. 8. Patiënte heeft een gelijktijdige maligniteit of een maligniteit gehad binnen 3 jaar vóór het starten met het programmageneesmiddel, met uitzondering van een adequaat behandelde basaal- of plaveiselcelcarcinoom, non-melanoom huidkanker of curatief gereseceerde cervixkanker. 9. Patiënte met <u>metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS) tenzij ze</u> voldoen aan de volgende criteria: <ol style="list-style-type: none"> a. <i>Ten minste 4 weken tussen de eerdere voltooiing van de behandeling voor CZS-ziekte (inclusief bestraling en/of operatie) en het starten van de programmabehandeling.</i> b. <i>Klinisch stabiele CZS-letsels op het moment van de aanvang van de programmabehandeling en geen steroïden en/of enzyminducerende anti-epileptica voor de behandeling van hersenmetastasen in de laatste 2 weken.</i> 10. Patiënte heeft een verminderde gastro-intestinale (GI) functie of een GI ziekte die de absorptie van de programmageneesmiddelen aanzienlijk kan veranderen (bijv. ulceratieve ziekten, ongecontroleerde misselijkheid, braken, diarree, malabsorptiesyndroom of resectie van de dunne darm) 11. Patiënte heeft een gekende voorgeschiedenis van hiv-infectie 12. Patiënte heeft een andere gelijktijdige ernstige en/of ongecontroleerde medische aandoening die naar het oordeel van de arts onaanvaardbare veiligheidsrisico's zou meebrengen of een contra-indicatie vormen voor deelname van de patiënte aan het programma (bijv. chronische pancreatitis, chronisch actieve hepatitis, actieve onbehandelde of ongecontroleerde schimmel-, bacteriële of virale infecties, enz.) 13. <u>Klinisch significante, ongecontroleerde hartziekte en/of afwijkingen in de hartrepolarisatie, inclusief een van de volgende:</u>
--	--

- a. *Voorgeschiedenis van acute coronaire syndromen (inclusief myocardinfarct, onstabiele angina pectoris, coronaire bypassoperatie, coronaire angioplastiek of plaatsing van een stent) of symptomatische pericarditis binnen 6 maanden vóór de screening*
- b. *Voorgeschiedenis van gedocumenteerd congestief hartfalen (New York Heart Association functionele klasse III-IV)*
- c. *Gedocumenteerde cardiomyopathie*
- d. *Klinisch significante hartritestoornissen (bijv. ventriculaire tachycardie), volledig linkerbundeltakblok, hooggradig AV-blok (bijv. dubbel bundeltakblok, Mobitz type II- en derdegraads AV-blok)*
- e. *Lang QT-syndroom of familievoorgeschiedenis van idiopathische plotse dood of congenitaal lang QT-syndroom of een van de volgende:*
 - 1. *Risicofactoren voor torsades de pointes (TdP), met inbegrip van ongecorrigeerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, voorgeschiedenis van hartfalen, of voorgeschiedenis van klinisch significante/symptomatische bradycardie.*
 - 2. *Gelijktijdig gebruik van geneesmiddel(en) met een bekend risico op verlenging van het QT-interval en/of waarvan bekend is dat ze torsades de pointes veroorzaken, waarmee niet kan worden gestopt (binnen 5 halfwaardetijden of 7 dagen vóór de start van het programmageneesmiddel) of die niet kunnen worden vervangen door veilige andere medicatie*
 - 3. *Niet kunnen bepalen van het QTcF (Fridericia-correctie) - interval bij de screening*
- f. *Systolische bloeddruk (SBP) > 160 mmHg of < 90 mmHg bij de screening*

14. Patiënte krijgt momenteel een van de volgende geneesmiddelen waarmee niet 7 dagen vóór het starten met het programmageneesmiddel kan worden gestopt:

- a. *Bekende sterke inductoren of remmers van CYP3A4/5, met inbegrip van pompelmoes, pompelmoeshybriden, pomelo's, stervrucht en Sevilla-sinaasappels*
- b. *Geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte en die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4/5*
- c. *Kruidenpreparaten/-medicatie, voedingssupplementen.*

15. Patiënte krijgt momenteel systemische corticosteroïden, of heeft deze ≤ 2 weken vóór het starten met het programmageneesmiddel gekregen, of is niet volledig hersteld van de bijwerkingen van die behandeling. Opmerking: Het volgende gebruik van corticosteroïden is toegestaan: enkelvoudige doses, topische toepassingen (bijv. voor jeuk), inhalatiesprays (bijv. voor obstructieve luchtwegziekten), oogdruppels of lokale injecties (bijv. intra-articulair)

16. Deelname aan een eerdere experimentele studie binnen 30 dagen vóór opname in het programma of binnen 5 halfwaardetijden van het experimentele middel, wat het langst is

De aanvragende arts moet een individuele aanvraag bij Novartis indienen voor iedere patiënte die hij in het programma wil opnemen. De aanvraag wordt beoordeeld en goedgekeurd of afgewezen door de verantwoordelijke arts van Novartis binnen 5 werkdagen nadat een volledige aanvraag is ontvangen. De medicatie wordt geleverd aan de ziekenhuisapotheek binnen 2 werkdagen na

	goedkeuring van de aanvraag.
Looptijd	<p>Ribociclib plus letrozol worden gratis verstrekt door Novartis Pharma op individuele patiëntenbasis volgens de criteria die staan vermeld in dit programma, vanaf de opzet van het 'Compassionate use'-programma totdat het product in België commercieel beschikbaar wordt voor de voorziene indicatie of totdat, naar het klinische oordeel van de behandelende arts, de patiënte geen baat meer heeft bij voortzetting van de behandeling, wat zich het eerst voordoet.</p> <p>Novartis Pharma kan dit programma op elk moment beëindigen. De inclusie in dit programma eindigt wanneer terugbetaling van het geneesmiddel is verkregen of wanneer Novartis Pharma beslist dit programma te beëindigen in geval van afwijzing van de terugbetaling voor deze indicatie of naar aanleiding van nieuwe wetenschappelijke gegevens.</p> <p>De patiënten die tot die tijd werden opgenomen in dit programma en niet voldoen aan de criteria voor terugbetaling of indien geen vergoeding voor het geneesmiddel wordt verkregen, zullen verder behandeld worden met ribociclib plus letrozol volgens het protocol. De behandelende arts kan ook volgens zijn klinische oordeel beslissen de behandeling stop te zetten als de patiënte geen baat meer heeft bij een voortzetting van de behandeling. De patiënte kan ook te allen tijde beslissen haar deelname te beëindigen.</p>
Distributievoorwaarden	<p>De aanvragende arts moet een individuele aanvraag bij Novartis indienen voor iedere patiënte die hij in het programma wil opnemen.</p> <p>De aanvraag wordt beoordeeld en goedgekeurd of afgewezen door de verantwoordelijke arts van Novartis binnen 5 werkdagen nadat een volledige aanvraag is ontvangen. De medicatie wordt geleverd aan de ziekenhuisapotheek binnen 2 werkdagen na goedkeuring van de aanvraag.</p>
Verantwoordelijke	<p>Verantwoordelijke arts voor het programma Novartis Pharma Dr. Jan D'haeyer, MD Medical Director Novartis Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 jan.dhaeyer@novartis.com</p> <p>Verantwoordelijke voor het programma Novartis Pharma Dr. Eric Strobbe, MD Therapeutic Area Head Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)2 246 16 11 eric.strobbe@novartis.com</p>

	<p>Contactpersoon in geval van vragen Novartis Pharma Karen Detournay Medical Advisor Oncology Medialaan 40 bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium Tel: +32 (0)476 84 12 37 Karen.detournay@novartis.com</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Alle ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk nadat de patiënt is gestopt met het 'Compassionate use'-programma, worden teruggegeven aan Novartis Pharma. De medicatie die wordt verstrekt voor een individuele patiëntenaanvraag in het kader van een 'Compassionate use'-programma, mag uitsluitend voor die bepaalde patiënte worden gebruikt.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Om de veiligheid van de patiënten te garanderen moet elke AE, ongeacht het oorzakelijk verband, die optreedt nadat de patiënte geïnformeerde toestemming heeft gegeven en tot 30 dagen nadat de patiënte haar deelname aan het programma heeft beëindigd, na het vernemen van het optreden ervan, aan Novartis worden gerapporteerd binnen het voor het programma aangewezen tijdsbestek. Elke SAE moet binnen 24 uur na het vernemen van het optreden ervan aan Novartis worden gerapporteerd. Alle AE's of SAE's die worden ervaren na deze periode van 30 dagen, dienen alleen aan Novartis te worden gerapporteerd als de behandelende arts een oorzakelijk verband met Kisqali en/of letrozol vermoedt.</p> <p>In de MONALEESA-2-studie waren bijwerkingen van alle graden die optraden bij ten minste 35% van de patiënten in één van beide groepen: - neutropenie (74,3% in de ribociclibgroep en 5,2% in de placebogroep), - misselijkheid (respectievelijk 51,5% en 28,5%), - infecties (50,3% en 42,4%), - vermoeidheid (36,5% en 30,0%), - en diarree (35,0% en 22,1%). Misselijkheid, infecties, vermoeidheid en diarree waren meestal van graad 1 of 2.</p> <p>De vaakst voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 ($\geq 5\%$ van de patiënten in één van beide groepen) waren: - neutropenie (59,3% in de ribociclibgroep en 0,9% in de placebogroep), - leukopenie (respectievelijk 21,0% en 0,6%), - hypertensie (9,9% en 10,9%), - verhoogd alanineaminotransferasegehalte (9,3% en 1,2%), - lymfopenie (6,9% en 0,9%), - en verhoogd aspartaataminotransferasegehalte (5,7% en 1,2%).</p> <p>Febriele neutropenie trad op bij 5 patiënten (1,5%) in de ribociclibgroep en bij geen enkele patiënte in de placebogroep.</p>

Een toename van meer dan 60 msec ten opzichte van de baseline in het QTcF interval trad op bij 9 patiënten (2,7%) in de ribociclibgroep en bij geen enkele patiënte in de placebogroep. In de ribociclibgroep hadden 11 patiënten (3,3%) ten minste één gemiddeld QTcF-interval van meer dan 480 msec na de baseline. Van deze patiënten konden de meesten de behandeling aan de dosis van 600 mg ribociclib zonder onderbreking voortzetten.

Alle voorvallen waren omkeerbaar en werden behandeld met onderbreking/verlaging van de dosis.