

Naam product	Ibrance
Werkzaam bestanddeel	Palbociclib (PD-0332991)
Indicatie en gebruiksomstandigheden	<p>Compassionate use-programma (Gebruik in schrijnende gevallen ) voor patiënten die lijden aan hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve gevorderde/metastatische borstkanker.</p> <p>De patiënten die in aanmerking komen, krijgen palbociclib in combinatie met endocriene therapie voor de eerste-lijn behandeling van HR -positieve, HER2-negatieve gevorderde/metastatische borstkanker:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in combinatie met letrozol als eerste endocrien-gebaseerde therapie bij postmenopauzale vrouwen</li> </ul> <p>De behandeling met palbociclib moet worden opgestart en gesuperviseerd door een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker. De aanbevolen dosis van palbociclib is één capsule van 125 mg eenmaal daags oraal ingenomen gedurende 21 opeenvolgende dagen, gevolgd door 7 dagen zonder behandeling (schema 3/1) om een volledige cyclus van 28 dagen te omvatten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wanneer samen toegediend met palbociclib is de aanbevolen dosis van letrozol: 2,5 mg eenmaal daags oraal ingenomen, zonder onderbreking gedurende de 28-daagse cyclus. Zie de samenvatting van de productkenmerken van letrozol.</li> </ul> <p>Dosisaanpassingen:          Dosisaanpassing van palbociclib wordt aanbevolen op basis van de individuele veiligheid en tolerantie.</p>

Voorwaarden, termijnen en nadere regels waaronder patiënten worden toegelaten

Om in aanmerking te komen voor het compassionate use-programma, moeten de patiënten voldoen aan de volgende criteria:

Inclusiecriteria:

1. *Patiënten met HR-positieve HER2-negatieve (HR+/HER2-) uitgezaaide borstkanker*
2. Vrouwen zonder voorafgaande behandeling met een antikankertherapie voor gevorderde ziekte
  - a. *Postmenopauzale patiënten gediagnosticeerde met “de novo” metastatische borstkanker (combinatietherapie palbociclib met letrozol).*
  - b. *Postmenopauzale vrouwen met herval van de ziekte > 12 maanden na afronding van de adjuvante therapie (combinatietherapie palbociclib met letrozole).*
3. Adequate bloedwaarden en orgaanwerking en geen voorgaande of huidige hersen metastasen.
  - a.  $ANC \geq 1,500/mm^3$  ( $1.5 \times 10^9/L$ );
  - b.  $Trombocyten \geq 100,000/mm^3$  ( $100 \times 10^9/L$ );
  - c. Hemoglobine  $\geq 9$  g/dL (90 g/L);
  - d. Serumcreatinine  $\leq 1.5 \times$  ULN of creatinineklaring  $\geq 60$  mL/min
  - e. AST en/of ALT  $\leq 3 \times$  ULN ( $\leq 5.0 \times$  ULN indien lever metastasen aanwezig zijn)
  - f. Alkaline fosfatase  $\leq 2.5 \times$  ULN ( $\leq 5 \times$  ULN indien lever of bot metastasen aanwezig)
4. Leeftijd hoger dan 18 jaar.
5. Ethische Commissie goedkeuring, getekend en gedateerd geïnformeerde toestemmings formulier (“informed consent”).
6. De patiënt kan niet op een geschikte manier behandeld worden met een geregistreerde en commercieel beschikbare alternatieve behandeling, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, omwille van doeltreffendheid en/of veiligheidsredenen.
7. De patiënt is niet geschikt voor een klinische studie die momenteel in België loopt met een ander molecule in ontwikkeling voor de indicatie beschreven in dit document of heeft geen toegang tot een dergelijke studie. Huidige klinische studies kunnen gezien worden op het European Clinical Trials Register (Eudract; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>).

Exclusie criteria:

1. Voedingsmiddelen of medicijnen bekend als CYP3A4 inhibitoren/remmers; CYP3A4 substraten met een smalle therapeutische breedte; of die bekend zijn om het QTc interval te verlengen.
2. Belangrijke heelkundige ingreep, chemotherapie, radiotherapie, elk experimenteel middel of andere kankertherapie binnen de 2 weken vóór. Patiënten bij wie eerder  $\geq 25\%$  van het beenmerg bestraald werd, komen niet in aanmerking, ongeacht wanneer die bestraling plaatsvond.
3. QTc  $> 480$  msec; familiale of persoonlijke geschiedenis van lange of korte QT syndroom, Brugada syndroom of gekende geschiedenis van lange QTc, of Torsade de Pointes (TdP).

4. Een van de volgende gedurende de 6 maanden vóór toediening van het geneesmiddel: myocardinfarct, ernstige/instabiele angina, huidige hartritmestoornissen van NCI CTCAE (v. 4.0 Grade  $\geq 2$ ), atriale fibrillatie elk graad, coronaire/perifere arterie bypass grafting, symptomatisch congestief hartfalen, cerebrovasculair accident (transiente ischemische aanval inbegrepen), of symptomatische pulmonale embolie.
5. Bekende hypersensitiviteit aan palbociclib
6. Recente of huidige suïcidale gedachten of gedrag

Patiënten krijgen op een duidelijke en volledige manier informatie van de arts die de aanvraag indient. Het toestemmingsformulier zal ondertekend worden door de patiënt voor de start van de behandeling.

De aanvragende arts zal een individuele aanvraag richten tot Pfizer voor elke patiënt die hij wenst te includeren in dit programma. De aanvraag zal geëvalueerd worden door de verantwoordelijke arts van Pfizer en zal binnen de 3 werkdagen na ontvangst van een volledige aanvraag goedgekeurd of geweigerd worden. De medicatie zal geleverd worden aan de ziekenhuisapotheek binnen de 7 werkdagen na goedkeuring van de aanvraag.

<p>Duur van het programma</p>	<p>Het programma zal starten van zodra het goedgekeurd is door het FAGG</p> <p>Ibrance® (palbociclib) en de combinatietherapie, letrozol zullen zonder kosten worden verstrekt door Pfizer en dit volgend op een individuele patiëntenaanvraag op basis van de criteria zoals gedefinieerd in dit programma en dit totdat palbociclib commercieel beschikbaar wordt of totdat, volgens het klinisch oordeel van de behandelende arts, de patiënt niet langer een voordeel heeft van het verderzetten van de behandeling, welke van de twee zich het eerst voordoet.</p> <p>Indien de aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen of de terugbetaling van palbociclib wordt geweigerd, zal het programma stopgezet worden.</p> <p>Pfizer mag op ieder moment beslissen om de inclusie van nieuwe patiënten in het programma stop te zetten.</p>
<p>Voorwaarden voor verdeling</p>	<p>De medicatie wordt afgeleverd aan de ziekenhuisapotheek binnen de 7 werkdagen na goedkeuring van de aanvraag. Patiënten zullen toegang hebben tot het geneesmiddel alleen via de ziekenhuisapotheek verbonden aan het ziekenhuis waar de behandelende arts werkzaam is.</p>
<p>Verantwoordelijke voor het programma</p>	<p><b>Verantwoordelijke voor het programma:</b> (die een centraal register bijhoudt met de vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen, de levering van de medicatie enz.)</p> <p>PFIZER s.a./n.v. Pleinlaan 17 B-1050 Brussel Contactpersoon: Dr. Manuela Balan-Popan Medisch Adviseur Phone +32.2.554.60.66 Fax. +32.2 554 64 90 e-mail: <a href="mailto:Manuela.Balan-Popan@pfizer.com">Manuela.Balan-Popan@pfizer.com</a></p> <p><b>Verantwoordelijke arts voor het programma:</b> Dr. Danny D’Hulster Medisch Directeur PFIZER s.a./n.v. Pleinlaan 17 B-1050 Brussel Tel. +32.2. 554 67 21 e-mail: <a href="mailto:Danny.DHulster@pfizer.com">Danny.DHulster@pfizer.com</a></p>
<p>Werkwijze voor de verwijdering</p>	<p>Alle ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk teruggestuurd worden naar Pfizer of vernietigd worden in een geschikte faciliteit nadat de patiënt het compassionate use-programma is gestopt.</p> <p>De medicatie geleverd in het kader van een compassionate use-programma is enkel bestemd voor de patiënt voor wie de medicatie werd aangevraagd.</p>

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen</p>	<p>Bijwerkingen ondervonden door de patiënten die deelnemen aan het programma worden door de aanvragende arts gemeld aan:          Pfizer NV/SA          Pleinlaan 17          B- 1050 Brussel          e-mail: <a href="mailto:BEL.AEReporting@Pfizer.com">BEL.AEReporting@Pfizer.com</a>; Fax: +32.2.554.66.93</p> <p>Het veiligheidsprofiel van palbociclib is gebaseerd op gegevens uit 2 gerandomiseerde onderzoeken: in Studie 1 werd een totaal van 165 patiënten met ER-positieve, HER2-negatieve gevorderde borstkanker 1:1 gerandomiseerd om de combinatie van palbociclib en letrozol of letrozol alleen te vergelijken en in Studie 2 werd een totaal van 521 patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve gemetastaseerde borstkanker 2:1 gerandomiseerd om de combinatie van palbociclib en fulvestrant of fulvestrant alleen te vergelijken. Dosisverlagingen wegens bijwerkingen kwamen voor bij 15,2% van de patiënten die palbociclib in om het even welke combinatie kregen in de gerandomiseerde klinische onderzoeken Studie 1 en Studie 2. Permanente stopzetting wegens een bijwerking kwam voor bij 3,3% van de patiënten die palbociclib in om het even welke combinatie kregen in de gerandomiseerde klinische onderzoeken Studie 1 en Studie 2. De meest voorkomende bijwerkingen van welke graad gemeld bij &gt; 10% van de patiënten die palbociclib in om het even welke combinatie kregen, waren neutropenie, leukopenie, infecties, vermoeidheid, misselijkheid, anemie, stomatitis, trombocytopenie, diarree, alopecie, braken, verminderde eetlust en huiduitslag. De meest frequent gemelde ernstige bijwerking bij patiënten die palbociclib en letrozol kregen, was diarree (2,4%). De meest frequent gemelde ernstige bijwerkingen bij patiënten die palbociclib en fulvestrant kregen, was infecties (2%).</p> <p><b>Bijwerkingen van palbociclib:</b>          Bloed en lymfestelselaandoeningen  <u>Ze</u>er vaak: neutropenie<sup>c</sup>, leukopenie<sup>d</sup>, anemie<sup>e</sup>, trombocytopenie<sup>f</sup>,  <u>Zelden</u>: febrile neutropenie          Oogaandoeningen  <u>Vaak</u>: Gezichtsvermogen wazig, traanproductie verhoogd, droog oog          Voedings- en stofwisselingsstoornissen  <u>Ze</u>er vaak: Verminderde eetlust          Zenuwstelselaandoeningen  <u>Vaak</u>: Dysgeusie          Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen  <u>Vaak</u>: Bloedneus          Maagdarmsstelselaandoeningen  <u>Ze</u>er vaak: Stomatitis, misselijkheid, diarree, braken          Huid- en onderhuidaandoeningen  <u>Ze</u>er vaak: Huiduitslag  <u>Vaak</u>: Droge huid</p>
---	---

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

**Zeer vaak:** Vermoeidheid

**Vaak:** Asthenie, pyrexie

- a. De voorkeurstermen (VT's) zijn gerangschikt volgens MedDRA 17.1.
- b. INFECTIES omvat alle VT's die deel uitmaken van de systeemorgaanklasse Infecties en parasitaire aandoeningen.
- c. NEUTROPENIE omvat de volgende VT's: neutropenie, neutrofielentelling verlaagd.
- d. LEUKOPENIE omvat de volgende VT's: leukopenie, witte bloedceltelling verlaagd.
- e. ANEMIE omvat de volgende VT's: anemie, hemoglobine verlaagd, hematocriet verlaagd.
- f. TROMBOCYTOPENIE omvat de volgende VT's: trombocytopenie, plaatjestelling verlaagd.
- g. STOMATITIS omvat de volgende VT's: afteuze stomatitis, cheilitis, glossitis, glossodynia, mondulceratie, slijmvliesontsteking, orale pijn, orofaryngeaal ongemak, orofaryngeale pijn, stomatitis.
- h. HUIDUITSLAG omvat de volgende VT's: huiduitslag, rash maculo-papulair, rash pruritis, rash erythemateus, rash papulair, dermatitis, acneïforme dermatitis.

De arts moet onmiddellijk worden geïnformeerd wanneer een patiënt bijwerkingen ondervindt tijdens de behandeling. De behandelende arts zal beslissen over de (verdere) behandeling met Ibrance® en de passende maatregelen die genomen moeten worden.

Nom du produit	Ibrance®
Substance active	Palbociclib (PD-0332991)
Indications et conditions d'utilisation	<p>Programme d'usage compassionnel pour les patients atteints d'un cancer du sein avancé/métastatique positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2).</p> <p>Les patientes éligibles vont recevoir le palbociclib en association avec un traitement endocrinien pour le traitement de première intention du cancer du sein avancé/métastatique RH positif et HER2 négatif</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en association avec le létrozole à titre de traitement endocrinien initial chez les femmes ménopausées</li> </ul> <p>Le traitement par palbociclib doit être mis en œuvre et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de produits médicaux anticancéreux. La dose recommandée du palbociclib est une gélule de 125 mg à prendre par voie orale une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement (schéma 3/1), soit un cycle complet de 28 jours. Lorsqu'il est administré simultanément avec du palbociclib, la dose de létrozole recommandée est de 2,5 mg par voie orale une fois par jour en continu tout au long du cycle de 28 jours. Veuillez-vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit létrozole.</p> <p>Adaptations posologiques: Une modification de la dose du palbociclib est recommandée en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles.</p>

<p>Conditions selon lesquelles les patients sont admis dans le programme</p>	<p>Pour être admissible au programme d'usage compassionnel, les patientes doivent répondre aux critères suivants :</p> <p>Critères d'inclusion:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patientes avec un cancer du sein avancé/métastatique HR positif et HER2 négatif (<i>HR+/HER2-</i>).</li> <li>2. Patientes sans aucun traitement anticancéreux précédent pour la maladie métastatique       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Des femmes ménopausées ayant reçu un diagnostic de cancer du sein métastatique « de novo » (palbociclib en combinaison avec letrozole)</li> <li>b. Des femmes ménopausées ayant progressé &gt; 12 mois après la fin d'un traitement adjuvant pour cancer du sein (palbociclib en combinaison avec letrozole)</li> </ol> </li> <li>3. Bilan sanguin normal et fonctionnement adéquat des organes; absence de métastases cérébrales.       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ANC <math>\geq 1,500/\text{mm}^3</math> (<math>1.5 \times 10^9/\text{L}</math>);</li> <li>b. Thrombocytes <math>\geq 100,000/\text{mm}^3</math> (<math>100 \times 10^9/\text{L}</math>);</li> <li>c. Hémoglobine <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math> (<math>90 \text{ g/L}</math>);</li> <li>d. Créatinine sérique <math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math> ou clairance de la créatinine <math>\geq 60 \text{ mL/min}</math></li> <li>e. AST et/ou ALT <math>\leq 3 \times \text{ULN}</math> (<math>\leq 5.0 \times \text{ULN}</math> si métastases hépatiques présentes)</li> <li>f. Phosphatase alcaline <math>\leq 2.5 \times \text{ULN}</math> (<math>\leq 5 \times \text{ULN}</math> si métastases osseuses ou hépatiques présentes)</li> </ol> </li> <li>4. Agée de plus de 18 ans.</li> <li>5. Approbation par un Comité d'éthique et Consentement éclairé signé et daté.</li> <li>6. La patiente ne peut pas être traitée de manière satisfaisante avec un autre traitement déjà approuvé et disponible commercialement, suivant les recommandations cliniques à cause de problèmes d'efficacité ou de sécurité.</li> <li>7. La patiente n'est pas éligible pour une étude clinique actuellement en place avec le palbociclib ou / et un autre médicament expérimental ou n'a pas accès à une telle étude. Les études cliniques en cours peuvent être consultées sur European Clinical Trials Register (Eudract); <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>.</li> </ol> <p>Critères d'exclusion :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nourriture ou des médicaments qui agissent comme des inducteurs/inhibiteurs du CYP3A4; substrats du CYP3A4 avec une fenêtre thérapeutique étroite ; ou qui prolongent l'intervalle QTc.</li> <li>2. Chirurgie majeure, chimiothérapie, radiothérapie, prise d'un médicament expérimental, ou autre médicament anticancéreux dans les 2 semaines précédentes. Les patientes qui ont reçu une radiothérapie sur plus de 25% de la moelle épinière ne sont pas éligibles, indépendamment de quand la radiothérapie a été reçue.</li> <li>3. QTc &gt;480 msec; antécédents familiaux ou personnels de syndrome du QT</li> </ol>
--	--



	<p>long ou court, Brugada syndrome ou des antécédentes personnels de prolongation du QTc ou de Torsade de Pointes (TdP).</p> <ol style="list-style-type: none"><li>4. Un des éléments suivants dans les 6 mois précédant l'administration du médicament: infarctus du myocarde, angine de poitrine sévère/instable, dysrythmies cardiaques en cours (NCI CTCAE version 4.0 Grade <math>\geq 2</math>), fibrillation auriculaire, pontage coronarien/ artériel périphérique, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, accident vasculaire cérébral y compris l'accident ischémique transitoire, ou embolisme pulmonaire symptomatique.</li><li>5. Hypersensibilité au palbociclib</li><li>6. idéation ou comportement suicidaire</li></ol> <p>Le médecin traitant doit introduire une demande individuelle auprès de Pfizer pour chaque patiente qu'il souhaite inclure dans le programme. La demande sera revue et approuvée ou refusée dans les 3 jours ouvrables après réception d'une demande complète. La médication sera fournie à la pharmacie de l'hôpital dans les 7 jours ouvrables après l'approbation de la demande.</p>
--	---

Durée du programme	<p>Le programme débutera dès son approbation par l'AFMPS.</p> <p>Pour les patientes qui vont commencer le traitement avec le palbociclib dans ce programme, l'Ibrance® (palbociclib) et la thérapie de combinaison, letrozole seront fournies gratuitement par Pfizer pour chaque patiente, sur base des critères définis dans le programme jusqu'à la disponibilité commerciale sur le marché belge du palbociclib ou jusqu'à l'arrêt du traitement décidé par le médecin traitant, selon le cas survenant en premier.</p> <p>Toutefois, si la demande d'autorisation de mise sur le marché du palbociclib ou son remboursement est refusé(e), le programme compassionnel sera arrêté.</p> <p>Pfizer peut décider à tout moment d'arrêter l'inclusion de nouvelles patientes dans ce programme.</p>
Conditions de distribution	<p>La médication sera fournie à la pharmacie de l'hôpital dans les 7 jours ouvrables après l'approbation de la demande. Les patientes obtiendront la thérapie seulement dans la pharmacie de l'hôpital où travaille le médecin traitant.</p>
Responsable du programme	<p><b>Responsable du programme :</b> (Tenue d'un registre central comprenant les suspicions d'événements indésirables graves inattendus, la fourniture de médicaments, etc.)</p> <p>PFIZER s.a./n.v.        Pleinlaan 17        B-1050 Brussel        Personne de Contact: Dr. Manuela Balan        Medical Advisor        Phone +32.2.554.60.66        Fax. +32.2 554 64 90        e-mail: <a href="mailto:Manuela.Balan-Popan@pfizer.com">Manuela.Balan-Popan@pfizer.com</a></p> <p><b>Médecin responsable du programme :</b>        Dr. Danny D'Hulster        Directeur Medical        PFIZER s.a./n.v.        Pleinlaan 17        B-1050 Brussel        Tel. +32.2. 554 67 21        e-mail: <a href="mailto:Danny.DHulster@pfizer.com">Danny.DHulster@pfizer.com</a></p>
Modalités d'élimination	<p>Tout médicament non utilisé doit être retourné à Pfizer ou détruit de manière appropriée dès que possible après l'arrêt de l'usage compassionnel. La médication livrée pour patiente spécifique dans le cadre du programme d'usage compassionnel peut uniquement être utilisé pour cette patiente.</p>

<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves inattendus</p>	<p>Les événements indésirables présentés par les patientes incluses dans le programme devront être rapportés par le médecin demandeur à : Pfizer NV/SA 17 Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Adresse e-mail : <a href="mailto:BEL.AEReporting@Pfizer.com">BEL.AEReporting@Pfizer.com</a> ; N° de fax : 32.2.554 66 93</p> <p>Le profil de sécurité du palbociclib est basé sur des données issues de deux études randomisées : un total de 165 patientes atteintes de cancer du sein avancé ER positif et HER2 négatif, randomisées selon un rapport de 1:1 pour recevoir l'association de palbociclib plus létrozole ou le létrozole seul dans l'Étude 1, et un total de 521 patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2 négatif et HR positif randomisées selon un rapport 2:1 pour recevoir l'association de palbociclib plus fulvestrant ou de fulvestrant seul dans l'Étude 2.</p> <p>Des réductions de dose pour cause de réaction indésirable ont eu lieu chez 15,2 % des patientes qui recevaient du palbociclib dans toute association lors des études cliniques randomisées dénommées Étude 1 et Étude 2. Des arrêts permanents pour cause de réaction indésirable ont eu lieu chez 3,3 % des patientes qui recevaient du palbociclib dans toute association lors des études cliniques randomisées dénommées Étude 1 et Étude 2.</p> <p>Les réactions indésirables au médicament (RIM) les plus fréquentes, tous grades confondus, signalées chez &gt; 10 % des patientes recevant du palbociclib dans toute association, étaient la neutropénie, la leucopénie, des infections, la fatigue, des nausées, de l'anémie, une stomatite, une thrombocytopénie, la diarrhée, l'alopécie, les vomissements, une perte d'appétit et un rash. La RIM grave la plus fréquemment signalée chez les patientes recevant du palbociclib plus du létrozole était la diarrhée (2,4 %). La RIM grave la plus fréquemment signalée chez les patientes recevant du palbociclib plus du fulvestrant était les infections (2 %).</p> <p><i>Réactions indésirables au médicament pour Ibrance®</i> Affections hématologiques et du système lymphatique <u>Très fréquent</u> : neutropénie<sup>c</sup>, leucopénie<sup>d</sup>, anémie<sup>e</sup>, thrombocytopénie<sup>f</sup>, <u>Peu fréquent</u> : neutropénie fébrile Affections oculaires <u>Fréquent</u> : vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale, sécheresse oculaire Troubles du métabolisme et de la nutrition <u>Très fréquent</u> : perte d'appétit Affections du système nerveux <u>Fréquent</u> : dysgueusie Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <u>Fréquent</u> : épistaxis Affections gastro-intestinales <u>Très fréquent</u> : stomatite, nausées, diarrhée, vomissements Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p>
---	---

Très fréquent : rash<sup>h</sup>  
Fréquent : sécheresse cutanée  
Troubles généraux et anomalies au site d'administration  
Très fréquent fatigue  
Fréquent : asthénie, pyrexie

Les termes préférés (TP) sont répertoriés selon la version 17.1 du MedDRA.

b. Les INFECTIONS comprennent tous les TP qui font partie des infections et infestations de la classe de systèmes d'organes.

c. La NEUTROPÉNIE comprend les TP suivants : neutropénie, neutrophiles diminués.

d. La LEUCOPÉNIE comprend les TP suivants : leucopénie, globules blancs diminués.

e. L'ANÉMIE comprend les TP suivants : anémie, hémoglobine diminuée, hématocrite diminué.

f. La THROMBOCYTOPÉNIE comprend les TP suivants : thrombocytopenie, numération plaquettaire diminuée.

g. La STOMATITE comprend les TP suivants : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation muqueuse, douleur buccale, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, stomatite.

h. Le RASH comprend les TP suivants : rash, éruption maculopapuleuse, rash prurigineux, éruption érythémateuse, éruption papuleuse, dermatite, dermatite acnéiforme.

Lorsqu'un patient présente des événements indésirables en cours de traitement, le médecin traitant doit en être immédiatement informé. Le médecin traitant décidera d'un traitement (ultérieur) par le palbociclib et des mesures appropriées qui doivent être prises.

Product Name	Ibrance
Active substance	Palbociclib (PD-0332991)
Indication and conditions of use	<p>Compassionate Use Program for patients suffering from advanced/metastatic breast cancer hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative.</p> <p>Eligible patients will receive palbociclib in combination with endocrine therapy for the first line treatment of HR-positive, HER2-negative advanced/metastatic breast cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in combination with letrozole as initial endocrine-based therapy in postmenopausal women</li> </ul> <p>Treatment with palbociclib should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.</p> <p>The recommended dose of palbociclib is a 125 mg capsule taken orally once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment (Schedule 3/1) to comprise a complete cycle of 28 days.</p> <p>When co-administered with palbociclib, the recommended dose of letrozole is 2.5 mg taken orally once daily continuously throughout the 28-day cycle. Please refer to the Summary of Product Characteristics of letrozole.</p> <p>Dose adjustments: Dose modification of palbociclib is recommended based on individual safety and tolerability.</p>

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>To be eligible for the compassionate use program, patients must meet the following <b>criteria</b>:</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Patients with HR-positive HER2-negative (HR+/HER2-) advanced / metastatic breast cancer</i></li> <li>2. <i>Previously untreated (1L) with any systemic anti-cancer therapy for their metastatic disease</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <i>Postmenopausal de-novo metastatic disease patients (palbociclib and letrozole combination based on the PALOMA 1 trial data).</i></li> <li>b. <i>Postmenopausal patients with disease-free interval &gt; 12 months from the end of adjuvant treatment to recurrence (palbociclib and letrozole combination based on the PALOMA 1 trial data).</i></li> </ol> </li> <li>3. Adequate blood counts and organ function; and no prior/current brain metastases.             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ANC <math>\geq 1,500/\text{mm}^3</math> (<math>1.5 \times 10^9/\text{L}</math>);</li> <li>b. Platelets <math>\geq 100,000/\text{mm}^3</math> (<math>100 \times 10^9/\text{L}</math>);</li> <li>c. Hemoglobin <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math> (<math>90 \text{ g/L}</math>);</li> <li>d. Serum creatinine <math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math> or estimated creatinine clearance <math>\geq 60 \text{ mL/min}</math></li> <li>e. AST and/or ALT <math>\leq 3 \times \text{ULN}</math> (<math>\leq 5.0 \times \text{ULN}</math> if liver metastases present)</li> <li>f. Alkaline phosphatase <math>\leq 2.5 \times \text{ULN}</math> (<math>\leq 5 \times \text{ULN}</math> if bone or liver metastases present)</li> </ol> </li> <li>4. Age greater than 18 years.</li> <li>5. IRB approval and signed and dated Informed Consent</li> <li>6. <b>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.</b></li> <li>7. The patient is not eligible for a clinical trial running with palbociclib and/or a clinical trial running with another investigational product metastatic breast cancer or has no access to such a clinical trial. Ongoing clinical trials can be seen on the European Clinical Trials Register (Eudract; <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>).</li> </ol> <p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Food or drugs that are known to be CYP3A4 inhibitors/inducers; CYP3A4 substrates with narrow therapeutic windows; or that are known to prolong QTc interval</li> <li>2. Major surgery, chemotherapy, radiotherapy, any investigational agents, or other anti-cancer therapy within 2 weeks before. Patients who received prior radiotherapy to <math>\geq 25\%</math> of bone marrow are not eligible independent of when it was received.</li> <li>3. QTc <math>&gt; 480 \text{ msec}</math>; family or personal history of long or short QT syndrome, Brugada syndrome or known history of QTc prolongation, or Torsade de Pointes (TdP).</li> <li>4. Any of the following within 6 months of administering drug: myocardial infarction, severe/unstable angina, ongoing cardiac dysrhythmias of NCI CTCAE version 4.0 Grade <math>\geq 2</math>, atrial fibrillation of any grade, coronary/peripheral artery bypass graft, symptomatic congestive heart</li> </ol>
---	---

	<p>failure, cerebrovascular accident including transient ischemic attack, or symptomatic pulmonary embolism</p> <ol style="list-style-type: none"><li>5. Known hypersensitivity to palbociclib</li><li>6. Recent or active suicidal ideation or behavior</li></ol> <p>The requesting physician must introduce an individual request to Pfizer for every patient he wishes to include in the program. The request will be reviewed and approved or rejected by the responsible Pfizer physician within 3 working days after a complete request is received. The medication will be delivered to the hospital pharmacy within 7 working days after approval of the request.</p>
--	---

<p>Duration of the program</p>	<p>The Program will start as soon as this program is approved by the FAMHP. For patients starting palbociclib in this program, the Ibrance® (palbociclib) and the combination therapy, letrozole, will be provided free of charge by Pfizer on an individual patient basis following the criteria stated in this program until the product will be commercially available in Belgium 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>In case of palbociclib marketing authorisation application or reimbursement rejection, this program will be terminated.</p> <p>Pfizer can decide at any moment to terminate enrolment of new patients to the program.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>The medication will be delivered to the hospital pharmacy within 7 working days after approval of the request. Patients will have access to the medicinal product only at the hospital pharmacy where the treating physician is working.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p><b>Responsible of the program:</b> (keeping a central registry including suspicions of unexpected serious adverse events, delivery of medication etc.)</p> <p>PFIZER s.a./n.v. 17 Pleinlaan B-1050 Brussel Point of contact: Dr. Manuela Balan-Popan Medical Advisor Tel. +32.2.554.60.66 Fax. +32.2 554 64 90 e-mail: <a href="mailto:Manuela.Balan-Popan@pfizer.com">Manuela.Balan-Popan@pfizer.com</a></p> <p><b>Physician responsible of the program:</b> Dr. Danny D’Hulster Medical Director PFIZER s.a./n.v. 17 Pleinlaan B-1050 Brussel Tel. +32.2.554.67.27 e-mail: <a href="mailto:Danny.DHulster@pfizer.co">Danny.DHulster@pfizer.co</a></p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medication needs to be returned to Pfizer or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient’s discontinuation from the Compassionate use program. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Compassionate use program can only be used for that particular patient.</p>



The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

Adverse events experienced by the patients included in the program will be reported by the requesting physician to:

Pfizer NV/SA

17 Pleinlaan

B- 1050 Brussel

E-mail : [BEL.AEReporting@Pfizer.com](mailto:BEL.AEReporting@Pfizer.com) ; Fax: +32. 2.554 66 93

The safety profile of palbociclib is based on data from 2 randomised studies: a total of 165 patients with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer randomised 1:1 to receive the combination of palbociclib plus letrozole or letrozole alone in Study 1 and a total of 521 patients with HR-positive, HER2-negative metastatic breast cancer randomised 2:1 to receive the combination of palbociclib plus fulvestrant or fulvestrant alone in Study 2.

Dose reductions due to any adverse reaction occurred in 15.2% of patients receiving palbociclib in any combination in randomized clinical trials Study 1 and Study 2.

Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 3.3% of patients receiving palbociclib in any combination in randomised clinical trials Study 1 and Study 2.

The most common adverse drug reactions (ADRs) of any grade reported in >10% of patients receiving palbociclib in any combination were neutropenia, leukopenia, infections, fatigue, nausea, anaemia, stomatitis, thrombocytopenia, diarrhoea, alopecia, vomiting, decreased appetite, and rash.

The most frequently reported serious ADR in patients receiving palbociclib plus letrozole was diarrhoea (2.4%).

The most frequently reported serious ADR in patients receiving palbociclib plus fulvestrant was infections (2%).

Adverse Drug Reactions for palbociclib:

Blood and lymphatic system disorders

Very common: neutropenia<sup>c</sup>, leukopenia<sup>d</sup>, anaemia<sup>e</sup>, thrombocytopenia<sup>f</sup>,

Uncommon: febrile neutropenia

Eye disorders

Common: Vision blurred, Lacrimation increased, Dry eye

Metabolism and nutrition disorders

Very common: Decreased appetite

Nervous system disorders

Common: Dysgeusia

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Common: Epistaxis

Gastrointestinal disorders

Very common: Stomatitis, nausea, diarrhoea, vomiting

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very common: Rash<sup>h</sup>

Common: Dry skin

General disorders and administration site conditions

Very common: Fatigue

Common: Asthenia, Pyrexia

Preferred Terms (PTs) are listed according to MedDRA 17.1.

- b. INFECTIONS includes all PTs that are part of the System Organ Class Infections and infestations.
- c. NEUTROPENIA includes the following PTs: Neutropenia, Neutrophil count decreased.
- d. LEUKOPENIA includes the following PTs: Leukopenia, White blood cell count decreased.
- e. ANAEMIA includes the following PTs: Anaemia, Haemoglobin decreased, Haematocrit decreased.
- f. THROMBOCYTOPENIA includes the following PTs: Thrombocytopenia, Platelet count decreased.
- g. STOMATITIS includes the following PTs: Aphthous stomatitis, Cheilitis, Glossitis, Glossodynia, Mouth ulceration, Mucosal inflammation, Oral pain, Oropharyngeal discomfort, Oropharyngeal pain, Stomatitis.
- h. RASH includes the following PTs: Rash, Rash maculo-papular, Rash pruritic, Rash erythematous, Rash papular, Dermatitis, Dermatitis acneiform.

The physician should be informed immediately when a patient experiences adverse events during the treatment. The treating physician will decide about (further) treatment with palbociclib and the appropriate measures to take.