

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alecensa 150 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat alectinibhydrochloride overeenkomend met 150 mg alectinib.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 33,7 mg lactose (als monohydraat) en 6 mg natrium (als natriumlaurylsulfaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Witte harde capsule met een lengte van 19,2 mm, bedrukt met “ALE” in zwarte inkt op de dop en bedrukt met “150 mg” in zwarte inkt op de romp.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alecensa is als monotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met anaplastisch lymfoomkinase (ALK)-positieve gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC).

Alecensa is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ALK-positieve gevorderde NSCLC, die eerder behandeld zijn met crizotinib.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Alecensa moet worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Een gevalideerde ALK-test is noodzakelijk voor het selecteren van patiënten met ALK-positieve NSCLC. NSCLC met een ALK-positieve status moet worden vastgesteld vóór de aanvang van de behandeling met Alecensa.

Dosering

De aanbevolen dosering van Alecensa is 600 mg (4 capsules van 150 mg) tweemaal daags ingenomen met voedsel (totale dagelijkse dosis van 1200 mg).

Patiënten met een onderliggend ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh C) moeten een aanvangsdosering krijgen van 450 mg tweemaal daags ingenomen met voedsel (totale dagelijkse dosis van 900 mg).

Duur van de behandeling

Behandeling met Alecensa moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Uitgestelde of gemiste doses

Wanneer een geplande dosis van Alecensa wordt gemist, kunnen patiënten die dosis innemen, tenzij het minder dan 6 uur is tot de volgende dosis. Patiënten moeten geen dubbele dosis innemen om een gemiste dosis in te halen. In het geval van braken na het innemen van een dosis van Alecensa moeten patiënten de volgende dosis op het geplande tijdstip innemen.

Doseringsaanpassingen

In het geval van bijwerkingen kan het nodig zijn om de dosering te verlagen, tijdelijk te onderbreken of de behandeling met Alecensa te beëindigen. De dosering van Alecensa moet in stappen van 150 mg tweemaal daags worden verlaagd op basis van verdraagbaarheid. De behandeling met Alecensa moet permanent worden beëindigd als patiënten niet in staat zijn om de tweemaal daagse dosering van 300 mg te verdragen.

Advies over doseringsaanpassing staat hieronder vermeld in tabel 1 en 2.

Tabel 1 Schema voor doseringsverlaging

Schema voor doseringsverlaging	Dosering
Dosering	600 mg tweemaal daags
Eerste doseringsverlaging	450 mg tweemaal daags
Tweede doseringsverlaging	300 mg tweemaal daags

Tabel 2 Advies over doseringsaanpassing bij bepaalde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 4.8)

CTC-AE graad	Behandeling met Alecensa
ILD / pneumonitis van elke graad	Onmiddellijk de behandeling onderbreken en definitief de behandeling met Alecensa beëindigen als er geen andere mogelijke oorzaken van ILD / pneumonitis zijn vastgesteld.
Graad ≥ 3 ALAT- of ASAT-verhoging (> 5 keer ULN) met totaal bilirubine ≤ 2 keer ULN	Tijdelijk de behandeling onderbreken tot verbetering naar baseline of graad ≤ 1 (≤ 3 keer ULN), hervat met een lagere dosering (zie tabel 1).
Graad ≥ 2 ALAT- of ASAT-verhoging (> 3 keer ULN) met verhoging van totaal bilirubine > 2 keer ULN in afwezigheid van cholestase of hemolyse	Definitief de behandeling met Alecensa beëindigen.

CTC-AE graad	Behandeling met Alecensa
Graad 2 of graad 3 bradycardie ^a (symptomatisch, kan ernstig en medisch significant zijn, medische interventie geïndiceerd)	<p>Tijdelijk de behandeling onderbreken tot verbetering naar graad ≤ 1 (asymptomatische) bradycardie of tot een hartslag van ≥ 60 bpm. Evalueer co-medicatie waarvan bekend is dat het bradycardie veroorzaakt, alsmede antihypertensiva.</p> <p>Als een bijdragende co-medicatie is vastgesteld en is beëindigd of de dosering ervan is aangepast, hervat Alecensa met de vorige dosering na verbetering tot graad ≤ 1 (asymptomatische) bradycardie of tot een hartslag van ≥ 60 bpm.</p> <p>Als er geen bijdragende co-medicatie is vastgesteld, of als bijdragende co-medicatie niet wordt beëindigd of de dosering niet wordt aangepast, hervat Alecensa met een lagere dosering (zie tabel 1) na verbetering tot graad ≤ 1 (asymptomatische) bradycardie of tot een hartslag van ≥ 60 bpm.</p>
Graad 4 bradycardie ^a (levensbedreigende gevolgen, dringende interventie geïndiceerd)	<p>Definitief de behandeling met Alecensa beëindigen als er geen bijdragende co-medicatie is vastgesteld.</p> <p>Als een bijdragende co-medicatie is vastgesteld en is beëindigd of de dosering ervan is aangepast, hervat Alecensa met een lagere dosering (zie tabel 1) na verbetering tot graad ≤ 1 (asymptomatische) bradycardie of tot een hartslag van ≥ 60 bpm, met frequente controle zoals klinisch geïndiceerd.</p> <p>Definitief de behandeling met Alecensa beëindigen in geval van heroptreden.</p>
CPK-verhoging > 5 keer ULN	Tijdelijk de behandeling onderbreken tot verbetering naar baseline of tot $\leq 2,5$ keer ULN, hervat met dezelfde dosering.
CPK-verhoging > 10 keer ULN of 2 ^e keer een CPK-verhoging > 5 keer ULN	Tijdelijk de behandeling onderbreken tot verbetering naar baseline of tot $\leq 2,5$ keer ULN, hervat met een lagere dosering (zie tabel 1).
Hemolytische anemie met hemoglobine < 10 g/dl (graad ≥ 2)	Tijdelijk de behandeling onderbreken tot herstel, vervolgens hervatten met een lagere dosering (zie tabel 1).

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; CPK = creatinefosfokinase; CTC-AE = NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD = interstitiële longziekte; ULN = bovenlimiet van de normaalwaarde.

^a Hartslag minder dan 60 slagen per minuut (bpm).

Speciale populaties

Verminderde leverfunctie

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosering nodig bij patiënten met een onderliggend licht (Child-Pugh A) of matig (Child-Pugh B) verminderde leverfunctie. Patiënten met een onderliggend ernstig (Child-Pugh C) verminderde leverfunctie moeten een aanvangsdosering van 450 mg tweemaal daags krijgen (totale dosis van 900 mg) (zie rubriek 5.2). Gepaste controle (bijv. leverfunctiewaarden) wordt aangeraden voor alle patiënten met een verminderde leverfunctie; zie rubriek 4.4.

Verminderde nierfunctie

Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie. Alecensa is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Aangezien de eliminatie van alectinib via de nieren echter verwaarloosbaar is, is er geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Ouderen (≥ 65 jaar)

De beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Alecensa bij patiënten van 65 jaar en ouder wijzen er niet op dat een doseringsaanpassing bij oudere patiënten nodig is (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten ouder dan 80 jaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Alecensa bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Extreem lichaamsgewicht (> 130 kg)

Hoewel farmacokinetische (PK) simulaties met Alecensa geen lage blootstelling aantonen bij patiënten met extreem lichaamsgewicht (d.w.z. > 130 kg), wordt alectinib door het hele lichaam verspreid en het lichaamsgewicht van patiënten die deelnamen aan klinische studies met alectinib varieerde van 36,9 - 123 kg. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een lichaamsgewicht boven de 130 kg.

Wijze van toediening

Alecensa is voor oraal gebruik. De harde capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Ze mogen niet worden geopend of worden opgelost. Ze dienen met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Interstitiële longziekte (ILD) / pneumonitis

Er zijn gevallen van ILD / pneumonitis gemeld in klinische onderzoeken met Alecensa (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op pulmonale symptomen die wijzen op pneumonitis. De behandeling met Alecensa moet onmiddellijk worden onderbroken bij patiënten die gediagnosticeerd zijn met ILD / pneumonitis en moet definitief worden beëindigd als er geen andere mogelijke oorzaken voor ILD / pneumonitis zijn vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Hepatotoxiciteit

Verhoging van alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) van meer dan 5 keer de *upper limit of normal* (ULN) alsmede verhoging van bilirubine van meer dan 3 keer de ULN is voorgekomen bij patiënten in klinische registratieonderzoeken met Alecensa (zie rubriek 4.8). De meerderheid van deze voorvallen trad op gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling. In de klinische registratieonderzoeken met Alecensa werd geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel gemeld bij 3 patiënten met graad 3-4 ASAT/ALAT-verhogingen. Gelijktijdige verhogingen van ALAT of ASAT van meer dan of gelijk aan 3 keer de ULN en totale bilirubine hoger dan of gelijk aan 2 keer de ULN, met normale alkalinefosfatase, kwam voor bij 1 patiënt die werd behandeld met Alecensa in klinische onderzoeken.

Leverfunctie, waaronder ALAT, ASAT en totaal bilirubine, moet worden gecontroleerd op baseline en vervolgens elke 2 weken gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling. Aangezien voorvallen ook na 3 maanden kunnen voorkomen, moet daarna periodiek worden gecontroleerd, met frequenter onderzoek bij patiënten die een verhoogde aminotransferase en bilirubine ontwikkelen. Op basis van

de ernst van de bijwerking moet de behandeling met Alecensa worden onderbroken en worden hervat met een lagere dosering of definitief worden beëindigd, zoals beschreven in tabel 2 (zie rubriek 4.2).

Ernstige myalgie en creatinefosfokinase (CPK)-verhoging

Myalgie of musculoskeletale pijn is gemeld bij patiënten in de registratieonderzoeken met Alecensa, waaronder voorvallen van graad 3 (zie rubriek 4.8).

Verhogingen van CPK kwamen voor in de registratieonderzoeken met Alecensa, waaronder voorvallen van graad 3 (zie rubriek 4.8). De mediane tijd tot graad 3 CPK-verhoging was 14 dagen in de klinische onderzoeken (NP28761, NP28673, BO28984).

Patiënten moeten worden geadviseerd om elke onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid of zwakte te melden. CPK-waarden moeten elke 2 weken worden bepaald gedurende de eerste maand van de behandeling en als klinisch geïndiceerd bij patiënten die symptomen melden. Gebaseerd op de ernst van de CPK-verhoging moet Alecensa worden onderbroken, en vervolgens worden hervat met dezelfde of een lagere dosering (zie rubriek 4.2).

Bradycardie

Symptomatische bradycardie kan optreden met Alecensa (zie rubriek 4.8). Hartslag en bloeddruk moeten worden gecontroleerd zoals klinisch geïndiceerd. Doseringaanpassing is niet nodig bij asymptomatische bradycardie (zie rubriek 4.2). Als patiënten symptomatische bradycardie of levensbedreigende voorvallen ervaren, moet co-medicatie waarvan bekend is dat het bradycardie veroorzaakt, alsmede antihypertensiva, worden geëvalueerd en de behandeling met Alecensa worden aangepast zoals beschreven in tabel 2 (zie rubriek 4.2 en 4.5, 'P-gp-substraten' en 'BCRP-substraten').

Hemolytische anemie

Hemolytische anemie is gemeld bij het gebruik van Alecensa (zie rubriek 4.8). Als de hemoglobineconcentratie lager is dan 10 g/dl en hemolytische anemie wordt vermoed, moet de behandeling met Alecensa worden onderbroken en worden gestart met gepaste laboratoriumtests. Als hemolytische anemie wordt bevestigd, moet na herstel de behandeling met Alecensa worden hervat met een lagere dosering zoals beschreven in tabel 2 (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale perforatie

Gevallen van gastro-intestinale perforatie zijn gemeld bij patiënten met een verhoogd risico daarop (bijv. een voorgeschiedenis van diverticulitis, metastasen in het maag-darmkanaal, gelijktijdig gebruik van een geneesmiddel waarvoor een risico op gastro-intestinale perforatie is vastgesteld) die behandeld werden met alectinib. Het stopzetten van de behandeling met Alecensa moet worden overwogen bij patiënten die een gastro-intestinale perforatie ontwikkelen. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van de verschijnselen en symptomen van gastro-intestinale perforaties en moeten worden geadviseerd om snel advies in te winnen bij het ontwikkelen hiervan.

Lichtgevoeligheid

Lichtgevoeligheid voor zonlicht is gemeld bij het gebruik van Alecensa (zie rubriek 4.8). Patiënten moet worden geadviseerd om langdurige blootstelling aan de zon te vermijden zolang ze Alecensa innemen, en gedurende ten minste 7 dagen na het beëindigen van de behandeling. Patiënten moet ook worden geadviseerd om een breed spectrum ultraviolet A (UVA) / ultraviolet B (UVB) zonnebrandcrème en lippenbalsem (beschermingsfactor [SPF] ≥ 50) te gebruiken, om te helpen beschermen tegen mogelijke zonnebrand.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Alecensa kan foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Vrouwen die zwanger kunnen worden en Alecensa krijgen moeten zeer effectieve anticonceptie

gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis van Alecensa (zie rubriek 4.5, 4.6 en 5.3).

Lactose-intolerantie

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met een zeldzame erfelijke aandoening van galactose-intolerantie, congenitale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie moeten dit geneesmiddel niet innemen.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 48 mg natrium per dagelijkse dosering (1200 mg). Dit komt overeen met 2,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op alectinib

Gebaseerd op *in-vitro* gegevens is CYP3A4 het primaire enzym voor het metabolisme van zowel alectinib als zijn belangrijkste actieve metaboliet M4. De bijdrage van CYP3A is 40% – 50% van het totale hepatische metabolisme. M4 heeft vergelijkbare *in-vitro* potentie en activiteit tegen ALK aangetoond.

CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van meervoudige eenmaal daagse orale doseringen van 600 mg rifampicine, een sterke CYP3A-inductor, met een enkelvoudige orale dosis van 600 mg alectinib, verlaagde de C_{max} en AUC_{inf} van alectinib met respectievelijk 51% en 73% en verhoogde de C_{max} en AUC_{inf} van M4 respectievelijk 2,20- en 1,79-voudig. Het effect op de gecombineerde blootstelling van alectinib en M4 was gering; C_{max} en AUC_{inf} werden verlaagd met respectievelijk 4% en 18%. Gebaseerd op de effecten op de gecombineerde blootstelling van alectinib en M4 zijn er geen doseringsaanpassingen nodig als Alecensa gelijktijdig met CYP3A-inductoren wordt toegediend. Gepaste controle wordt aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig sterke CYP3A-inductoren innemen (waaronder, maar niet uitsluitend, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)).

CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening van meervoudige tweemaal daagse orale doseringen van 400 mg posaconazol, een sterke CYP3A-remmer, met een enkelvoudige orale dosis van 300 mg alectinib, verhoogde de alectinib-blootstelling C_{max} en AUC_{inf} respectievelijk 1,18- en 1,75-voudig en verlaagde de M4 C_{max} en AUC_{inf} respectievelijk met 71% en 25%. Het effect op de gecombineerde blootstelling van alectinib en M4 was gering; C_{max} werd verlaagd met 7% en AUC_{inf} werd 1,36-voudig verhoogd. Gebaseerd op de effecten op de gecombineerde blootstelling van alectinib en M4 zijn er geen doseringsaanpassingen nodig als Alecensa gelijktijdig met CYP3A-remmers wordt toegediend. Gepaste controle wordt aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers innemen (waaronder, maar niet uitsluitend, ritonavir, saquinavir, telithromycine, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodone, grapefruit of bittersinaasappelen (pomerans)).

Geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen

Meervoudige eenmaal daagse doseringen 40 mg esomeprazol, een protonpompremmer, toonde geen klinisch relevant effect op de gecombineerde blootstelling van alectinib en M4. Er zijn daarom geen doseringsaanpassingen nodig als Alecensa gelijktijdig wordt toegediend met protonpompremmers of andere geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen (bijv. H₂-receptorantagonisten of antacida).

Effect van transporters op de dispositie van alectinib

M4 is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp). Aangezien alectinib P-gp remt, wordt niet verwacht dat co-medicatie met P-gp-remmers een relevant effect heeft op de M4-blootstelling.

Effecten van alectinib op andere geneesmiddelen

CYP-substraten

In vitro vertonen alectinib en M4 een zwakke tijdsafhankelijke remming van CYP3A4 en laat alectinib bij klinische concentraties een potentieel zwakke inductie zien van CYP3A4 en CYP2B6.

Meervoudige doseringen van 600 mg alectinib hadden geen invloed op de blootstelling aan midazolam (2 mg), een gevoelig CYP3A-substraat. Er is daarom geen doseringsaanpassing nodig voor gelijktijdig toegediende CYP3A-substraten.

Een risico op inductie van CYP2B6 en *pregnane X receptor* (PXR)-gereguleerde enzymen naast CYP3A4 kan niet geheel worden uitgesloten. De werkzaamheid van gelijktijdig toegediende orale anticonceptiva kan verminderd zijn.

P-gp-substraten

In vitro zijn alectinib en zijn belangrijkste actieve metaboliet M4 remmers van efflux transporter P-gp. Alectinib en M4 kunnen daarom mogelijk de plasmaconcentraties verhogen van gelijktijdig toegediende substraten van P-gp. Als Alecensa gelijktijdig wordt toegediend met P-gp-substraten (zoals digoxine, dabigatran etexilaat, topotecan, sirolimus, everolimus, nilotinib en lapatinib) wordt gepaste controle aanbevolen.

Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-substraten

In vitro zijn alectinib en M4 remmers van efflux transporter BCRP. Alectinib en M4 kunnen daarom mogelijk de plasmaconcentraties verhogen van gelijktijdig toegediende substraten van BCRP. Als Alecensa gelijktijdig wordt toegediend met BCRP-substraten (zoals methotrexaat, mitoxantron, topotecan en lapatinib) wordt gepaste controle aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten worden geadviseerd om zwangerschap tijdens gebruik van Alecensa te voorkomen. Vrouwen die zwanger kunnen worden en Alecensa krijgen moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis van Alecensa (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van alectinib bij zwangere vrouwen. Op basis van het werkingsmechanisme kan alectinib foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vrouwelijke patiënten die zwanger worden tijdens gebruik van Alecensa of gedurende 3 maanden na de laatste dosis van Alecensa, moeten contact opnemen met hun arts en moeten worden geïnformeerd over de mogelijke schade aan de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of alectinib en/of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor de pasgeborene/baby kan niet worden uitgesloten. Moeders moet worden ontraden om borstvoeding te geven als ze Alecensa krijgen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd om het effect van alectinib te bepalen. Er werden geen nadelige effecten waargenomen op mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen in algemene toxiciteitsonderzoeken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Alecensa heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Voorzichtigheid is geboden bij het rijden of het bedienen van machines, omdat patiënten symptomatische bradycardie (bijv. syncope, duizeligheid, hypotensie) of visusstoornissen kunnen ervaren tijdens gebruik van Alecensa (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hieronder beschreven gegevens geven de blootstelling weer van Alecensa bij 405 patiënten met ALK-positieve gevorderde NSCLC die deelnamen aan een gerandomiseerd klinisch fase III-onderzoek (BO28984) en aan twee éénarmige klinische fase II-onderzoeken (NP28761, NP28673). Deze patiënten werden behandeld met de aanbevolen dosering van 600 mg tweemaal daags. In de klinische fase II-onderzoeken (NP28761, NP28673; N=253) was de mediane blootstellingsduur aan Alecensa 11,2 maanden. In BO28984 (ALEX; N=152) was de mediane blootstellingsduur aan Alecensa 28,1 maanden en was de mediane blootstellingsduur aan crizotinib 10,8 maanden.

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren obstipatie, myalgie, oedeem, anemie, rash, bilirubine verhoogd en nausea.

Tabel met een samenvatting van de bijwerkingen

Tabel 3 is een samenvatting van bijwerkingen die optraden bij patiënten die Alecensa kregen in twee klinische fase II-onderzoeken (NP28761, NP28673) en in één klinisch fase III-onderzoek (BO28984; ALEX) en na het op de markt brengen.

De bijwerkingen in tabel 3 worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie categorie, gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende frequentie en graad van ernst. Binnen dezelfde frequentie categorie en ernstgradering worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3 Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken met Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984; N=405) en na het op de markt brengen

Systeem/orgaanklasse Bijwerkingen (MedDRA)	Alecensa N=405	
	Frequentie categorie (alle graden)	Frequentie categorie (graad 3-4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Anemie ¹⁾	Zeer vaak	Vaak
Hemolytische anemie ²⁾	Soms	-*

Systeem/orgaanklasse Bijwerkingen (MedDRA)	Alecensa N=405	
	Frequentie categorie (alle graden)	Frequentie categorie (graad 3-4)
Zenuwstelselaandoeningen		
Dysgeusie ³⁾	Vaak	Soms
Oogaandoeningen		
Visusstoornissen ⁴⁾	Zeer vaak	-*
Hartaandoeningen		
Bradycardie ⁵⁾	Zeer vaak	-*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		
Interstitiële longziekte (ILD)/ pneumonitis	Vaak	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Diarree	Zeer vaak	Vaak
Braken	Zeer vaak	Soms
Obstipatie	Zeer vaak	Soms
Nausea	Zeer vaak	Soms
Stomatitis ⁶⁾	Vaak	-*
Lever- en galaandoeningen		
Verhoogde ASAT	Zeer vaak	Vaak
Verhoogde ALAT	Zeer vaak	Vaak
Verhoogde bilirubine ⁷⁾	Zeer vaak	Vaak
Verhoogde alkalische fosfatase (AF) ⁸⁾	Vaak	Soms
Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel ⁹⁾	Soms	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Rash ¹⁰⁾	Zeer vaak	Vaak
Lichtgevoeligheid	Vaak	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		
Myalgie ¹¹⁾	Zeer vaak	Vaak
Verhoogde creatine fosfokinase (CPK) in het bloed	Zeer vaak	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen		
Acuut nierletsel	Vaak	Vaak**
Verhoogde creatinine in het bloed	Vaak	Soms**
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Oedeem ¹²⁾	Zeer vaak	Vaak
Onderzoeken		
Gewichtstoename	Zeer vaak	Soms

* er werden geen bijwerkingen van graad 3-4 waargenomen

** waaronder één voorval van graad 5

¹⁾ waaronder gevallen van anemie en verlaagd hemoglobine

²⁾ er zijn gevallen van hemolytische anemie gemeld na het op de markt brengen en twee gevallen die wijzen op hemolytische anemie zijn gemeld in klinische onderzoeken. De volgende onderzoeken (N=176) zijn geïnccludeerd in de frequentieberekening: NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 cohort A, YO29449.

³⁾ waaronder gevallen van dysgeusie, hypogeusie en smaakstoornis

⁴⁾ waaronder gevallen van wazig zien, slechter zien, mouches volantes, verminderde gezichtsscherpte, asthenopie, dubbelzien, fotofobie en fotopsie

⁵⁾ waaronder gevallen van bradycardie en sinusbradycardie

⁶⁾ waaronder gevallen van stomatitis en mondzweren

⁷⁾ waaronder gevallen van verhoogde bloedbilirubine, hyperbilirubinemie, verhoogde geconjugeerde bilirubine en verhoogde niet-geconjugeerde bloedbilirubine

⁸⁾ verhoogde alkalische fosfatase is gemeld na het op de markt brengen en in klinische fase II- en fase III-registratieonderzoeken

⁹⁾ waaronder 2 patiënten waarbij geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel is gerapporteerd volgens MedDRA terminologie en één patiënt waarbij verhoogde ASAT/ALAT van graad 4 is gemeld en bij wie geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel is vastgesteld door middel van leverbiopsie

¹⁰⁾ waaronder gevallen van huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, acnéiforme dermatitis, erytheem, gegeneraliseerde huiduitslag, papulaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, maculaire huiduitslag en exfoliatieve huiduitslag

¹¹⁾ waaronder gevallen van myalgie, musculoskeletale pijn en artralgie

¹²⁾ waaronder gevallen van perifeer oedeem, oedeem, gegeneraliseerd oedeem, ooglidooedeem, periorbitaal oedeem, gezichtsoedeem en gelokaliseerd oedeem

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van Alecensa in het klinisch fase III-registratieonderzoek BO28984 (ALEX) en in de klinische fase II-onderzoeken (NP28761, NP28673) kwam in het algemeen overeen.

Interstitiële longziekte (ILD) / pneumonitis

Ernstige ILD / pneumonitis kwam voor bij patiënten die met Alecensa werden behandeld. In de klinische onderzoeken (NP28761, NP28673, BO28984) kreeg 1 van de 405 patiënten die met Alecensa werden behandeld (0,2%) een graad 3 ILD. Dit voorval leidde tot beëindiging van de Alecensa-behandeling. In het klinische fase III-onderzoek BO28984 werd er geen graad 3 of graad 4 ILD / pneumonitis waargenomen bij patiënten die Alecensa kregen versus 2,0% bij patiënten die crizotinib kregen. In de klinische onderzoeken waren er geen fatale gevallen van ILD. Patiënten moeten worden gecontroleerd op longsymptomen die wijzen op pneumonitis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hepatotoxiciteit

In de klinische onderzoeken (NP28761, NP28673, BO28984) werd bij 2 patiënten met graad 3-4 ASAT/ALAT-verhogingen geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel vastgesteld door middel van leverbiopsie. Ook kreeg één patiënt graad 4 geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel. Twee van deze gevallen leidde tot beëindiging van de Alecensa-behandeling. Bijwerkingen van verhoogde ASAT- en ALAT-waarden (respectievelijk 17% en 16%) werden gemeld bij patiënten die met Alecensa werden behandeld in de klinische onderzoeken (NP28761, NP28673, BO28984). De meerderheid van deze gevallen waren graad 1 en 2; gevallen van graad ≥ 3 werden gemeld bij respectievelijk 3,7% en 3,7% van de patiënten voor toegenomen ASAT- en ALAT-waarden. De gevallen traden meestal op tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling en waren gewoonlijk van voorbijgaande aard en verdwenen na tijdelijke onderbreking van de Alecensa-behandeling (gemeld bij respectievelijk 1,5% en 3,0% van de patiënten) of na een doseringsverlaging (respectievelijk 2,0% en 1,5%). Bij 1,2% en 1,5% van de patiënten leidden de verhogingen in respectievelijk ASAT en ALAT tot beëindiging van de Alecensa-behandeling. Graad 3 of graad 4 ALAT/ASAT-verhogingen werden waargenomen bij 5% van de patiënten die Alecensa kregen versus 16% en 11% van patiënten die crizotinib kregen in het klinische fase III-onderzoek BO28984.

In de klinische onderzoeken (NP28761, NP28673, BO28984) werden bijwerkingen van verhoogde bilirubine gemeld bij 21% van de patiënten die met Alecensa werden behandeld. De meerderheid van de gevallen waren graad 1 en 2; gevallen van graad 3 werden bij 3,7% van de patiënten gemeld. De gevallen traden meestal op tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling, waren gewoonlijk van voorbijgaande aard en de meerderheid verdween na doseringsaanpassing. Bij 7,7% van de patiënten leidden de verhogingen van bilirubine tot doseringsaanpassingen en bij 2,0% van de patiënten leidden de verhogingen van bilirubine tot beëindiging van de Alecensa-behandeling. In het klinische fase III-onderzoek BO28984 traden graad 3 of graad 4 verhogingen van bilirubine op bij 3,9% van de patiënten die Alecensa kregen versus bij geen patiënt die crizotinib kreeg.

Gelijktijdige verhogingen van ALAT of ASAT van meer dan of gelijk aan 3 keer de ULN en totale bilirubine hoger dan of gelijk aan 2 keer de ULN, met normale alkalinefosfatase, kwam voor bij 1 patiënt (0,2%) die werd behandeld met Alecensa in klinische onderzoeken.

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op leverfunctie, waaronder ALAT, ASAT en totale bilirubine, zoals uiteengezet in rubriek 4.4 en behandeld zoals geadviseerd in rubriek 4.2.

Bradycardie

Gevalen van bradycardie (11%) van graad 1 of 2 zijn in de klinische onderzoeken (NP28761, NP28673, BO28984) gemeld bij patiënten die werden behandeld met Alecensa. Geen van de patiënten kregen voorvallen van graad ≥ 3 . Van de 365 patiënten die met Alecensa werden behandeld waren er 66 (18%) die na de dosering hartslagwaarden onder 50 slagen per minuut (bpm) hadden. In het klinische fase III-onderzoek BO28984 had 15% van de patiënten die met Alecensa werden behandeld hartslagwaarden onder 50 bpm versus 21% van de patiënten die met crizotinib werden behandeld. Patiënten die symptomatische bradycardie ontwikkelen moeten worden behandeld zoals aanbevolen in rubrieken 4.2 en 4.4. Geen van de gevallen van bradycardie leidde tot beëindiging van de Alecensa-behandeling.

Ernstige myalgie en creatinefosfokinase (CPK)-verhoging

Gevalen van myalgie (35%), waaronder voorvallen van myalgie (23%), musculoskeletale pijn (0,5%) en artralgie (19%), zijn in de klinische onderzoeken (NP28761, NP28673, BO28984) gemeld bij patiënten die werden behandeld met Alecensa. De meerderheid van de gevallen waren graad 1 of 2 en 4 patiënten (1,0%) hadden een voorval van graad 3. Doseringaanpassingen van de Alecensa-behandeling als gevolg van deze bijwerkingen waren slechts bij 2 patiënten nodig (0,5%); de Alecensa-behandeling werd niet beëindigd door deze gevallen van myalgie. Verhogingen van CPK kwamen voor bij 48% van de 363 patiënten voor wie CPK-laboratoriumgegevens beschikbaar waren uit klinische onderzoeken met Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984). De incidentie van graad ≥ 3 CPK-verhogingen was 4,2%. De mediane tijd tot graad ≥ 3 CPK-verhoging was 14 dagen in de klinische onderzoeken (NP28761, NP28673, BO28984). Doseringaanpassingen voor CPK-verhoging kwamen voor bij 3,5% van de patiënten; beëindiging van de Alecensa-behandeling door CPK-verhoging kwam niet voor. In het klinisch onderzoek BO28984 werd ernstige artralgie gemeld bij 1 patiënt (0,7%) in de alectinib-behandelarm en bij 2 patiënten (1,3%) in de crizotinib-behandelarm. Graad ≥ 3 verhoging van CPK werd gemeld bij 3,9% van de patiënten die Alecensa kregen en bij 3,3% van de patiënten die crizotinib kregen.

Hemolytische anemie

Gevalen van hemolytische anemie zijn gemeld in de periode na het op de markt brengen, waarbij de ernst van de anemie varieerde van graad 1 tot graad 3. Van de 30 voorvallen waarvan de uitkomst bekend was en de ondernomen actie met alectinib bekend was, was het merendeel (66,7%) hersteld of herstellende na een dosisaanpassing van alectinib; 10,0% herstelde zonder enige dosisaanpassing. In de volgende klinische onderzoeken, NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 cohort A, YO29449, ondervonden 2 van de 716 patiënten die werden behandeld met Alecensa (0,3%) niet-ernstige voorvallen van graad 1 die wijzen op hemolytische anemie. Een van deze gevallen leidde tot onderbreking van de behandeling met Alecensa. Gevalen van hemolytische anemie van graad 4 of

graad 5 (fataal) werden niet waargenomen in de klinische onderzoeken of na het op de markt brengen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen

Obstipatie (38%), nausea (20%), diarree (19%) en braken (14%) waren de meest vaak gemelde maagdarmstelselreacties. De meeste gevallen waren van milde of matige ernst; graad 3 gevallen werden gemeld voor diarree (1,0%), misselijkheid (0,5%), braken (0,2%) en obstipatie (0,2%). Deze gevallen leidden niet tot beëindiging van de Alecensa-behandeling. De mediane tijd tot optreden van de bijwerkingen obstipatie, misselijkheid, diarree en/of braken was in de klinische onderzoeken (NP28761, NP28673, BO28984) 22 dagen. De frequentie van de bijwerkingen verminderde na de eerste maand van de behandeling. In het klinisch fase III-onderzoek BO28984 werden graad 3 en 4 voorvallen van nausea, diarree en obstipatie gemeld bij 1 patiënt elk (0,7%) in de alectinib-behandelarm en de incidentie van graad 3 en 4 voorvallen van nausea, diarree en braken was respectievelijk 3,3%, 2,0% en 3,3%, in de crizotinib-behandelarm.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Patiënten die een overdosering ervaren moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden en met algemene ondersteunende zorg worden begeleid. Er is geen specifiek antidotum bij een overdosering met Alecensa.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische geneesmiddelen, proteïnekinaseremmer; ATC-code: L01ED03.

Werkingsmechanisme

Alectinib is een zeer selectieve en krachtige ALK- en *rearranged during transfection* (RET)-tyrosinekinase-remmer. In preklinisch onderzoek leidde de remming van de ALK-tyrosinekinase-activiteit tot blokkering van daaropvolgende signaalroutes waaronder *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT 3) en fosfoinositide 3-kinase (PI3K)/ proteïnekinase B (AKT) en de inductie van tumorcel dood (apoptose).

Alectinib vertoonde *in-vitro* en *in-vivo* activiteit tegen mutante vormen van het ALK-enzym, waaronder mutaties die verantwoordelijk zijn voor de resistentie tegen crizotinib. De belangrijkste metaboliet van alectinib (M4) heeft *in vitro* vergelijkbare potentie en activiteit getoond.

Gebaseerd op preklinische gegevens is alectinib geen substraat van P-gp of BCRP, die beiden efflux transporters zijn in de bloed-hersenbarrière, en kan zich daarom verspreiden in het centraal zenuwstelsel en daar blijven.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

ALK-positieve niet-kleincellige longkanker

Patiënten die niet eerder zijn behandeld

De veiligheid en werkzaamheid van Alecensa werd onderzocht in een wereldwijd gerandomiseerd open-label klinisch fase III-onderzoek (BO28984, ALEX) bij patiënten met ALK-positieve NSCLC die niet eerder waren behandeld. Voorafgaand aan randomisatie in het onderzoek werd van alle patiënten weefsel centraal getest op positieve expressie van het ALK-eiwit middels Ventana anti-ALK (D5F3) immunohistochemie (IHC).

Er werden in totaal 303 patiënten geïncludeerd in het fase III-onderzoek; 151 patiënten werden gerandomiseerd naar de crizotinib behandelarm en 152 patiënten werden gerandomiseerd naar de Alecensa behandelarm waar ze Alecensa oraal kregen in de aanbevolen dosis van 600 mg tweemaal daags.

Eastern Cooperative Oncology Group-performancestatus (ECOG-PS) (0/1 versus 2), ras (Aziatisch versus niet-Aziatisch) en centraal zenuwstelsel (CZS)-metastasen op baseline (ja versus nee) waren stratificatiefactoren voor randomisatie. Het primaire eindpunt van het onderzoek was aantonen van superioriteit van Alecensa versus crizotinib op basis van progressievrije overleving (PFS) zoals vastgesteld door een onderzoeker (INV)-beoordeelde *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) versie 1.1.

Demografische- en ziektekenmerken op baseline bij Alecensa waren: mediane leeftijd 58 jaar (54 jaar bij crizotinib), 55% vrouwen (58% bij crizotinib), 55% niet-Aziatisch (54% bij crizotinib), 61% niet-rokend of nooit gedaan (65% bij crizotinib), 93% ECOG-PS van 0 of 1 (93% bij crizotinib), 97% stadium IV-ziekte (96% bij crizotinib), 90% histologie met adenocarcinoom (94% bij crizotinib), 40% CZS-metastasen op baseline (38% bij crizotinib) en 17% heeft eerder CZS-bestraling gehad (14% bij crizotinib).

Het onderzoek behaalde het primaire eindpunt bij de primaire analyse en toonde een statistisch significante verbetering in INV-beoordeelde PFS. De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 4 en de Kaplan-Meiercurve voor de INV-beoordeelde PFS staat in figuur 1.

Tabel 4 Samenvatting van werkzaamheidsresultaten van onderzoek BO28984 (ALEX)

	Crizotinib N = 151	Alecensa N = 152
Mediane follow-up-duur (maanden)	17,6 (bereik 0,3 – 27,0)	18,6 (bereik 0,5 – 29,0)
Primaire werkzaamheidsparameters		
PFS (INV)		
Aantal patiënten met voorvallen n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Mediaan (maanden)	11,1	NE
[95%-BI]	[9,1 ; 13,1]	[17,7 ; NE]
HR	0,47	
[95%-BI]	[0,34 ; 0,65]	
Gestratificeerde log-rank p-waarde	p < 0,0001	
Secundaire werkzaamheidsparameters		
PFS (IRC)*		
Aantal patiënten met voorvallen n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Mediaan (maanden)	10,4	25,7
[95%-BI]	[7,7 ; 14,6]	[19,9 ; NE]
HR	0,50	
[95%-BI]	[0,36 ; 0,70]	
Gestratificeerde log-rank p-waarde	p < 0,0001	
Tijd tot CZS-progressie (IRC)*, **		
Aantal patiënten met voorvallen n (%)	68 (45%)	18 (12%)
Oorzaakspecifieke HR	0,16	
[95%-BI]	[0,10 ; 0,28]	
Gestratificeerde log-rank p-waarde	p < 0,0001	
12 maanden cumulatieve incidentie van CZS-progressie (IRC)	41,4%	9,4%
[95%-BI]	[33,2 ; 49,4]	[5,4 ; 14,7]
ORR (INV)*, ***		
Responders n (%)	114 (75,5%)	126 (82,9%)
[95%-BI]	[67,8 ; 82,1]	[76,0 ; 88,5]
Totale overleving (OS)*		
Aantal patiënten met voorvallen n (%)	40 (27%)	35 (23%)
Mediaan (maanden)	NE	NE
[95%-BI]	[NE ; NE]	[NE ; NE]
HR	0,76	
[95%-BI]	[0,48 ; 1,20]	
Responsduur (INV)		
Mediaan (maanden)	N = 114 11,1	N = 126 NE
[95%-BI]	[7,9 ; 13,0]	[NE ; NE]
CZS-ORR bij patiënten met meetbare hersenmetastasen op baseline		
CZS-responders n (%)	N = 22 11 (50,0%)	N = 21 17 (81,0%)
[95%-BI]	[28,2 ; 71,8]	[58,1 ; 94,6]
CZS-CR n (%)	1 (5%)	8 (38%)
CZS-DOR, mediaan (maanden)	5,5	17,3
[95%-BI]	[2,1 ; 17,3]	[14,8 ; NE]

	Crizotinib N = 151	Alecensa N = 152
CZS-ORR bij patiënten met meetbare en niet-meetbare hersenmetastasen op baseline (IRC)	N = 58	N = 64
CZS-responders n (%) [95%-BI]	15 (25,9%) [15,3 ; 39,0]	38 (59,4%) [46,4 ; 71,5]
CZS-CR n (%)	5 (9%)	29 (45%)
CZS-DOR, mediaan (maanden) [95%-BI]	3,7 [3,2 ; 6,8]	NE [17,3 ; NE]

* Belangrijkste secundaire eindpunten als onderdeel van het hiërarchisch testen

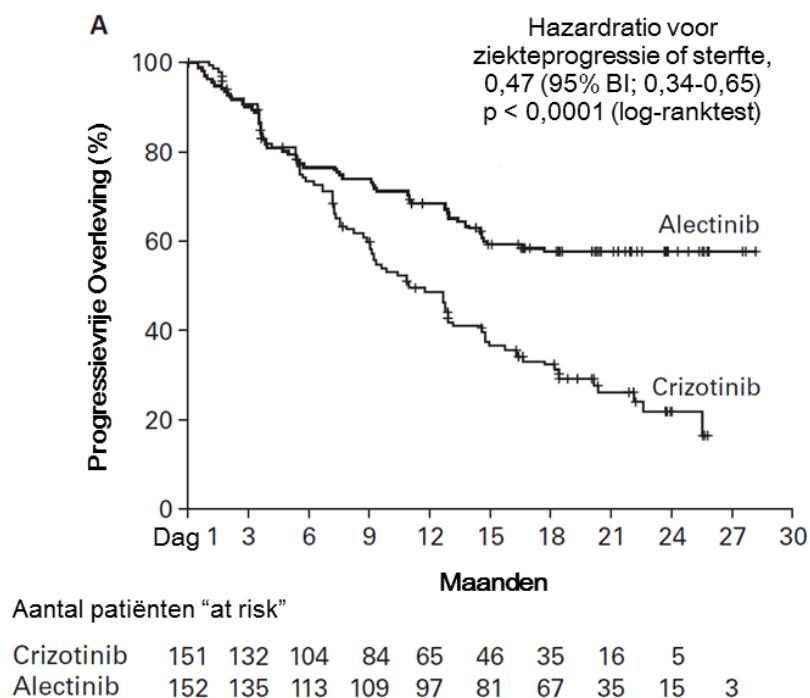
** Bijkomende risicoanalyse van de bijkomende voorvallen CZS-progressie, systemische progressie en overlijden

*** 2 patiënten in de crizotinib-behandelarm en 6 patiënten in de alectinib-behandelarm hadden CR

BI = Betrouwbaarheidsinterval; CZS = Centraal Zenuwstelsel; CR = Complete Respons; DOR = Responsduur; HR = hazardratio; IRC = Onafhankelijke beoordelingscommissie; INV = Onderzoeker; NE= Niet in te schatten; ORR = Objectief responspercentage; PFS = Progressievrije overleving

Het PFS-voordeel was consistent bij patiënten met CZS-metastasen op baseline (hazardratio (HR) = 0,40, 95%-betrouwbaarheidsinterval (-BI): 0,25-0,64, mediaan PFS bij Alecensa = Niet in te schatten (NE), 95%-BI: 9,2-NE, mediaan PFS bij crizotinib = 7,4 maanden, 95%-BI: 6,6-9,6) en zonder CZS-metastasen op baseline (HR = 0,51, 95%-BI: 0,33-0,80, mediaan PFS bij Alecensa = NE, 95%-BI: NE, NE, mediaan PFS bij crizotinib = 14,8 maanden, 95%-BI: 10,8-20,3). Dit geeft aan dat in beide subgroepen het voordeel bij Alecensa groter is dan bij crizotinib.

Figuur 1 Kaplan-Meiercurve van INV-beoordeelde PFS in BO28984 (ALEX)



Patiënten die vooraf zijn behandeld met crizotinib

De veiligheid en werkzaamheid van Alecensa bij ALK-positieve NSCLC-patiënten die vooraf met crizotinib zijn behandeld werden onderzocht in twee fase-I/II klinische onderzoeken (NP28673 en NP28761).

Onderzoek NP28673

Onderzoek NP28673 was een multicenter, éénarmig fase-I/II onderzoek, uitgevoerd bij patiënten met ALK-positieve gevorderde NSCLC, die progressief waren na eerdere behandeling met crizotinib. Naast crizotinib konden patiënten ook eerdere behandeling met chemotherapie hebben gekregen. Er werden in totaal 138 patiënten geïncludeerd in het fase II-deel van het onderzoek, waarbij ze oraal Alecensa kregen in de aanbevolen dosis van 600 mg tweemaal daags.

Het primaire eindpunt was het beoordelen van de werkzaamheid van Alecensa door middel van het objectief responspercentage (ORR), zoals vastgesteld door een IRC aan de hand van RECIST versie 1.1, in de totale populatie (met en zonder eerdere blootstelling aan cytotoxische chemotherapiebehandelingen). Het co-primaire eindpunt was het beoordelen van de ORR, zoals vastgesteld middels centrale IRC-beoordeling aan de hand van RECIST 1.1, bij patiënten met eerdere blootstelling aan cytotoxische chemotherapiebehandelingen. Een lager betrouwbaarheidslimiet voor de geschatte ORR boven de van tevoren vastgestelde drempelwaarde van 35% zou een statistisch significant resultaat behalen.

Demografische gegevens van de patiënten waren in overeenstemming met die van een NSCLC ALK-positieve populatie. De demografische kenmerken van de totale onderzoekspopulatie waren: 67% Kaukasisch, 26% Aziatisch, 56% vrouwen en de mediane leeftijd was 52 jaar. De meeste patiënten hadden geen voorgeschiedenis van roken (70%). De ECOG-PS op baseline was 0 of 1 bij 90,6% van de patiënten en 2 bij 9,4% van de patiënten. Bij het begin van het onderzoek had 99% van de patiënten stadium IV-ziekte, 61% had hersenmetastasen en bij 96% van de patiënten waren de tumoren geclassificeerd als adenocarcinoom. Van de patiënten die in het onderzoek waren geïncludeerd was 20% progressief na eerdere behandeling met alleen crizotinib, en 80% was progressief na eerdere behandeling met crizotinib en ten minste één chemotherapiebehandeling.

Onderzoek NP28761

Onderzoek NP28761 was een multicenter, éénarmig fase I/II onderzoek, uitgevoerd bij patiënten met ALK-positieve NSCLC, die progressief waren na eerdere behandeling met crizotinib. Naast crizotinib konden patiënten ook eerdere behandeling met chemotherapie hebben gekregen. Er werden in totaal 87 patiënten geïncludeerd in het fase II-deel van het onderzoek, waarbij ze oraal Alecensa kregen in de aanbevolen dosis van 600 mg tweemaal daags.

Het primaire eindpunt was het beoordelen van de werkzaamheid van Alecensa door middel van ORR, zoals vastgesteld door een centrale IRC aan de hand van RECIST versie 1.1. Een lager betrouwbaarheidslimiet voor de geschatte ORR boven de van tevoren vastgestelde drempelwaarde van 35% zou een statistisch significant resultaat behalen.

Demografische gegevens van de patiënten waren in overeenstemming met die van een NSCLC ALK-positieve populatie. De demografische kenmerken van de totale onderzoekspopulatie waren: 84% Kaukasisch, 8% Aziatisch, 55% vrouwen en de mediane leeftijd was 54 jaar. De meeste patiënten hadden geen voorgeschiedenis van roken (62%). De ECOG-PS op baseline was 0 of 1 bij 89,7% van de patiënten en 2 bij 10,3% van de patiënten. Bij het begin van het onderzoek had 99% van de patiënten stadium IV-ziekte, 60% had hersenmetastasen en bij 94% van de patiënten waren de tumoren geclassificeerd als adenocarcinoom. Van de patiënten die in het onderzoek waren geïncludeerd was 26% progressief na eerdere behandeling met alleen crizotinib, en 74% was progressief na eerdere behandeling met crizotinib en ten minste één chemotherapiebehandeling.

De voornaamste werkzaamheidsresultaten uit onderzoeken NP28673 en NP28761 zijn samengevat in tabel 5. Een samenvatting van gepoolde analyses van CZS-eindpunten wordt weergegeven in tabel 6.

Tabel 5 Werkzaamheidsresultaten van onderzoeken NP28673 en NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg tweemaal daags	NP28761 Alecensa 600 mg tweemaal daags
Mediane follow-up-duur (maanden)	21 (bereik 1 – 30)	17 (bereik 1 – 29)
Primaire werkzaamheidsparameters		
ORR (IRC) in de RE-populatie Responders N (%) [95%-BI]	N = 122 ^a 62 (50,8%) [41,6% ; 60,0%]	N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7% ; 64,6%]
ORR (IRC) bij patiënten die eerder met chemotherapie zijn behandeld Responders N (%) [95%-BI]	N = 96 43 (44,8%) [34,6% ; 55,3%]	
Secundaire werkzaamheidsparameters		
DOR (IRC) Aantal patiënten met voorvallen N (%) Mediaan (maanden) [95%-BI]	N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2 ; 24,9]	N = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9 ; NE]
PFS (IRC) Aantal patiënten met voorvallen N (%) Mediane duur (maanden) [95%-BI]	N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6 ; 12,8]	N = 87 58 (66,7%) 8,2 [6,3 ; 12,6]

BI = Betrouwbaarheidsinterval; DOR = Responsduur; IRC = Onafhankelijke beoordelingscommissie; NE= Niet in te schatten; ORR = Objectief responspercentage; PFS = Progressievrije overleving; RE = Evalueerbare respons.

^a 16 patiënten hadden op baseline volgens de IRC geen meetbare ziekte en werden niet meegenomen in de IRC-RE-populatie.

^b 20 patiënten hadden op baseline volgens de IRC geen meetbare ziekte en werden niet meegenomen in de IRC-RE-populatie.

De ORR-resultaten van onderzoeken NP28673 en NP28761 waren in alle subgroepen consistent betreffende patiëntkenmerken op baseline, zoals leeftijd, geslacht, ras, ECOG-performancestatus, metastasen in het CZS en eerder gebruik van chemotherapie, vooral gezien het kleine aantal patiënten in sommige subgroepen.

Tabel 6 Samenvatting van de gepoolde analyse van CZS-eindpunten van onderzoeken NP28673 en NP28761

CZS-parameters (NP28673 en NP28761)	Alecensa 600 mg tweemaal daags
Patiënten met meetbare CZS-laesies op baseline	N = 50
CZS ORR (IRC) Responders (%) [95%-BI]	32 (64,0%) [49,2% ; 77,1%]
Complete respons (%)	11 (22,0%)
Partiële respons (%)	21 (42,0%)
CZS DOR (IRC) Aantal patiënten met voorvallen (%) Mediaan (maanden) [95%-BI]	N = 32 18 (56,3%) 11,1 [7,6 ; NE]

BI = Betrouwbaarheidsinterval; DOR = Responsduur; IRC = Onafhankelijke beoordelingscommissie; ORR = Objectief responspercentage; NE = Niet in te schatten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Alecensa in alle subgroepen van pediatrische patiënten met longkanker (kleincellige en niet-kleincellige longkanker) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van alectinib en de belangrijkste metaboliet (M4) zijn gekarakteriseerd bij ALK-positieve NSCLC-patiënten en gezonde personen. Gebaseerd op populatie-PK-analyse waren het geometrisch gemiddelde (% variatiecoëfficiënt) C_{max} , C_{min} en AUC_{0-12u} van alectinib bij *steady-state* respectievelijk ongeveer 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) en 7430 ng.h/ml (45,7%). Het geometrisch gemiddelde C_{max} , C_{min} en AUC_{0-12u} voor M4 bij *steady-state* waren respectievelijk ongeveer 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) en 2810 ng.h/ml (45,9%).

Absorptie

Alectinib werd geabsorbeerd en bereikte T_{max} na ongeveer 4 tot 6 uur na orale toediening van tweemaal daags 600 mg aan niet-nuchtere ALK-positieve NSCLC-patiënten.

De *steady-state* van alectinib werd binnen 7 dagen bereikt met continue dosering van tweemaal daags 600 mg. De accumulatieverhouding voor het tweemaal daags 600 mg regime was ongeveer 6-voudig. Populatie-PK-analyse ondersteunt de dosisevenredigheid voor alectinib over het dosisbereik van 300 tot 900 mg in niet-nuchtere toestand.

De absolute biologische beschikbaarheid van alectinib capsules was 36,9% (90% BI: 33,9% ; 40,3%) in niet-nuchtere gezonde personen.

Na een enkele orale toediening van 600 mg met een vetrijke, calorierijke maaltijd was de alectinib- en M4-blootstelling ongeveer 3-voudig verhoogd, vergeleken met nuchtere condities (zie rubriek 4.2).

Distributie

Alectinib en de belangrijkste metaboliet M4 zijn sterk gebonden aan humane plasma-eiwitten (> 99%), onafhankelijk van de concentratie werkzame stof. De gemiddelde *in-vitro* humane bloed/plasma concentratieverhouding's van alectinib en M4 bij klinisch relevante concentraties zijn respectievelijk 2,64 en 2,50.

Het geometrisch gemiddelde verdelingsvolume (V_{ss}) van alectinib bij *steady-state* na intraveneuze toediening was 475 l, wat duidt op een uitgebreide verdeling in weefsels.

Gebaseerd op *in-vitro* gegevens is alectinib geen substraat van P-gp. Alectinib en M4 zijn geen substraten van BCRP of *anion-transporting polypeptide* (OATP) 1B1/B3.

Biotransformatie

In-vitro metabolisme-onderzoeken lieten zien dat CYP3A4 het voornaamste CYP-isozym is dat een rol speelt bij het metabolisme van alectinib en zijn belangrijkste metaboliet M4. De geschatte bijdrage van CYP3A4 is 40-50% van het metabolisme van alectinib. Resultaten van het humane massabalansonderzoek toonden aan dat alectinib en M4 de belangrijkste circulerende stoffen in plasma zijn met 76% van de totale radioactiviteit in plasma. De geometrisch gemiddelde ratio metaboliet/*parent* bij *steady-state* is 0,399.

Metaboliet M1b werd *in-vitro* en in humaan plasma bij gezonde proefpersonen als een minder belangrijke metaboliet gedetecteerd. De vorming van metaboliet M1b en het minder belangrijke isomeer M1a wordt waarschijnlijk gekatalyseerd door een combinatie van CYP-isoenzymen (waaronder andere isoenzymen dan CYP3A) en aldehydedehydrogenase (ALDH)-enzymen.

Uit *in-vitro* onderzoeken blijkt dat alectinib en de belangrijkste actieve metaboliet (M4) bij klinisch relevante concentraties geen remmers zijn van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6. *In-vitro* remde alectinib OATP1B1 / OATP1B3, OAT1, OAT3 of OCT2 niet bij klinisch relevante concentraties.

Eliminatie

Na toediening van een enkele orale dosis van ¹⁴C-gelabeld alectinib aan gezonde personen werd het merendeel van de radioactiviteit uitgescheiden via de feces (gemiddelde opbrengst 97,8%) met minimale uitscheiding in de urine (gemiddelde opbrengst 0,46%). In feces werd respectievelijk 84% en 5,8% van de dosis uitgescheiden als onveranderd alectinib of M4.

Gebaseerd op een populatie-PK-analyse was de schijnbare klaring (CL/F) van alectinib 81,9 l/uur. Het geometrisch gemiddelde van de geschatte individuele eliminatiehalfwaardetijden van alectinib was 32,5 uur. Voor M4 waren deze waarden respectievelijk 217 l/uur en 30,7 uur.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Verwaarloosbare hoeveelheden alectinib en de actieve metaboliet M4 worden onveranderd in de urine uitgescheiden (< 0,2% van de dosis). Gebaseerd op een populatie-PK-analyse was de blootstelling aan alectinib en M4 bij patiënten met een licht en matig verminderde nierfunctie vergelijkbaar met patiënten met een normale nierfunctie. De farmacokinetiek van alectinib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

Aangezien de eliminatie van alectinib voornamelijk via metabolisme in de lever plaatsvindt kan een verminderde leverfunctie de plasmaconcentratie van alectinib en/of zijn belangrijkste metaboliet M4 toenemen. Gebaseerd op een populatie-PK-analyse was de blootstelling aan alectinib en M4 bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie vergelijkbaar met patiënten met een normale leverfunctie.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg alectinib bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh C) was de C_{max} van alectinib hetzelfde en de AUC_{inf} 2,2-maal hoger vergeleken met dezelfde parameters bij vergelijkbare gezonde personen. De C_{max} en AUC_{inf} van M4 waren respectievelijk 39% en 34% lager. Dit resulteerde in een gecombineerde blootstelling van alectinib en M4 (AUC_{inf}) die 1,8-maal hoger was bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie vergeleken met vergelijkbare gezonde personen.

Het onderzoek bij verminderde leverfunctie bevatte ook een groep patiënten met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh B). Een licht verhoogde blootstelling aan alectinib werd gezien bij deze groep vergeleken met vergelijkbare gezonde personen. Echter, in het algemeen hadden de personen in de Child-Pugh B-groep geen last van abnormale bilirubinewaarden, albuminewaarden of protrombinetijd, wat suggereert dat zij mogelijk niet volledig representatief waren voor personen met een matig verminderde leverfunctie en verminderde metabole capaciteit.

Effecten van leeftijd, lichaamsgewicht, ras en geslacht

Leeftijd, lichaamsgewicht, ras en geslacht hadden geen klinisch significant effect op de systemische blootstelling van alectinib en M4. Het lichaamsgewicht van patiënten die deelnamen aan klinische studies varieerde van 36,9 - 123 kg. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met extreem lichaamsgewicht (> 130 kg) (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd om het carcinogeen vermogen van alectinib vast te stellen.

Mutageniteit

In vitro was alectinib in de bacteriële *reverse mutation* (Ames) test niet mutageen, maar induceerde wel een geringe toename in numerieke afwijkingen in de *in-vitro* cytogenetische test met Chinese hamster longcellen (CHL) met metabole activatie, en inductie van micronucleï in een micronucleustest met rattenbeenmerg. Het mechanisme achter micronucleusinductie was abnormale chromosoomsegregatie (aneugeniciteit) en geen clastogeen effect op chromosomen.

Verminderde vruchtbaarheid

Er zijn geen fertiliteitsonderzoeken uitgevoerd bij dieren om het effect van alectinib te beoordelen. In algemene toxiciteitsonderzoeken werden geen nadelige effecten waargenomen op mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen. Deze onderzoeken werden uitgevoerd bij ratten en apen met respectievelijk een blootstelling $\geq 2,6$ en $0,5$ keer de blootstelling bij mensen (gemeten middels de *area under the curve* (AUC)) met de aanbevolen dosering van tweemaal daags 600 mg.

Teratogeniteit

Alectinib veroorzaakte embryo-foetale toxiciteit bij zwangere ratten en konijnen. Bij zwangere ratten veroorzaakte alectinib volledig embryo-foetaal verlies (miskraam) bij blootstellingen 4,5 keer hoger dan de humane AUC-blootstelling en kleine foetussen met een vertraagde botvorming en kleine orgaanafwijkingen bij blootstellingen 2,7 keer hoger dan de humane AUC-blootstelling. Bij zwangere konijnen veroorzaakte alectinib embryo-foetaal verlies, kleine foetussen en een verhoogde incidentie van skeletafwijkingen bij blootstellingen 2,9 keer hoger dan de humane AUC-blootstelling bij de aanbevolen dosering.

Overige

Alectinib absorbeert ultraviolet (uv)-licht tussen 200 en 400 nm en toonde in een *in-vitro* fotoveiligheidstest met gekweekte murine fibroblasten een fototoxisch potentieel na UVA-bestraling.

In toxicologische onderzoeken met herhaalde dosering waren na klinisch relevante blootstelling bij zowel ratten als apen de doelorganen onder andere het erytroïde systeem, het maagdarkanaal en het hepatobiliaire systeem.

Abnormale morfologie van erythrocyten werd waargenomen bij blootstelling ≥ 10 -60% van de blootstelling bij mensen (volgens AUC) bij de aanbevolen dosering. Uitbreiding van de proliferatieve zone in het slijmvlies van het maagdarkanaal werd bij beide diersoorten waargenomen bij blootstelling ≥ 20 -120% van de blootstelling bij mensen (volgens AUC) bij de aanbevolen dosering. Toegenomen hepatische alkalinefosfatase (AF) en direct bilirubine alsmede vacuolatie/degeneratie/necrose van het galgangepitheel en vergroting/focale necrose van hepatocyten werd waargenomen bij ratten en/of apen bij blootstelling ≥ 20 -30% van de blootstelling bij mensen (volgens AUC) bij de aanbevolen dosering.

Een licht hypotensief effect werd waargenomen bij apen bij ongeveer klinisch relevante blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Lactosemonohydraat
Hydroxypropylcellulose
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat
Calciumcroscarmellose

Omhulsel van de capsule

Hypromellose
Carrageen
Kaliumchloride
Titaandioxide (E171)
Maïszetmeel
Carnaubawas

Drukinkt

Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)
Carnaubawas
Witte schellak
Glycerylmonooleaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Flessen

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium (PA/alu/PVC/alu) blisterverpakkingen met 8 harde capsules.
Verpakkingsgrootte: 224 (4 verpakkingen van 56) harde capsules.

HDPE-fles met een kindveilige dop en een geïntegreerd droogmiddel.
Verpakkingsgrootte: 240 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1169/001
EU/1/16/1169/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2017
Datum van laatste verlenging: 15 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

2 augustus 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.