

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alecensa 150 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene alectinib cloridrato equivalente a 150 mg di alectinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 33,7 mg di lattosio (come monoidrato) e 6 mg di sodio (come sodio laurilsolfato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula rigida di colore bianco, lunga 19,2 mm, con le diciture "ALE" e "150 mg" impresse in inchiostro nero rispettivamente sulla testa e sul corpo della capsula.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Alecensa in monoterapia è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK).

Alecensa in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Alecensa deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Al fine di selezionare i pazienti affetti da NSCLC positivo per ALK è necessario utilizzare un test per ALK validato. Lo stato di NSCLC ALK-positivo deve essere accertato prima dell'inizio della terapia con Alecensa.

Posologia

La dose raccomandata di Alecensa è 600 mg (quattro capsule da 150 mg) da assumere due volte al giorno in corrispondenza dei pasti (dose giornaliera totale pari a 1200 mg).

I pazienti con preesistente severa compromissione epatica (Child-Pugh C) devono ricevere una dose iniziale di 450 mg due volte al giorno in corrispondenza dei pasti (dose giornaliera totale di 900 mg).

Durata del trattamento

Il trattamento con Alecensa deve essere proseguito fino alla progressione della malattia o fino a tossicità inaccettabile.

Dosi assunte in ritardo o dimenticate

In caso di dimenticanza di una dose di Alecensa, questa può essere assunta non appena il paziente se ne ricorda. Se ciò avviene a meno di 6 ore dalla dose successiva, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. Il paziente non deve assumere una dose doppia (due dosi allo stesso tempo) per compensare la dose dimenticata. In caso di vomito dopo la somministrazione di una dose di Alecensa, il paziente deve assumere la dose successiva all'orario stabilito.

Aggiustamenti della dose

La gestione degli eventi avversi potrebbe richiedere la riduzione della dose, la sospensione temporanea o l'interruzione definitiva del trattamento con Alecensa. In base alla tollerabilità, la dose di Alecensa deve essere ridotta con riduzioni di 150 mg due volte al giorno. Il trattamento con Alecensa deve essere interrotto definitivamente se il paziente non è in grado di tollerare una dose di 300 mg due volte al giorno.

Le Tabelle 1 e 2 riportano le indicazioni per la modifica della dose.

Tabella 1 Schema di riduzione della dose

| Schema di riduzione della dose | Livello della dose |
|--------------------------------|----------------------------|
| Dose | 600 mg due volte al giorno |
| Prima riduzione della dose | 450 mg due volte al giorno |
| Seconda riduzione della dose | 300 mg due volte al giorno |

Tabella 2 Indicazioni per la modifica della dose in caso di specifiche reazioni avverse al farmaco (ADR) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)

| Grado CTCAE | Trattamento con Alecensa |
|--|---|
| ILD/polmonite di qualsiasi grado di severità | Sospendere immediatamente il trattamento con Alecensa ed interromperlo definitivamente nel caso in cui non siano state individuate altre possibili cause di ILD/polmonite. |
| Aumento dei livelli di ALT o AST di Grado ≥ 3 (> 5 volte l'ULN) con livelli di bilirubina totale ≤ 2 volte l'ULN | Sospendere temporaneamente il trattamento finché il paziente non è tornato al valore basale o ad un Grado ≤ 1 (≤ 3 volte l'ULN), poi riprendere la terapia alla dose ridotta (vedere Tabella 1). |
| Aumento dei livelli di ALT o AST di Grado ≥ 2 (> 3 volte l'ULN) con aumento dei livelli di bilirubina totale > 2 volte l'ULN in assenza di colestasi o emolisi | Interrompere definitivamente il trattamento con Alecensa. |

| Grado CTCAE | Trattamento con Alecensa |
|---|---|
| <p>Bradycardia^a di Grado 2 o Grado 3 (sintomatica, può essere severa e clinicamente significativa, intervento medico indicato)</p> | <p>Sospendere temporaneamente il trattamento finché il paziente non è tornato ad una bradicardia di Grado £ 1 (asintomatica) o ad una frequenza cardiaca ≥ 60 bpm. Valutare i farmaci concomitanti che possono causare bradicardia, nonché i medicinali anti-ipertensivi.</p> <p>Se viene identificato un medicinale concomitante che può contribuire alla bradicardia e ne viene sospesa la somministrazione, o se la sua dose viene modificata, riprendere il trattamento alla dose precedente dopo che la bradicardia è tornata al Grado £ 1 (asintomatica) o la frequenza cardiaca è tornata ad essere ≥ 60 bpm.</p> <p>Se non viene identificato alcun medicinale concomitante che può contribuire alla bradicardia, o se la somministrazione dei farmaci concomitanti che possono contribuire alla bradicardia non viene sospesa né ne viene modificata la dose, riprendere il trattamento alla dose ridotta (vedere Tabella 1) dopo che la bradicardia è tornata al Grado ≤ 1 (asintomatica) o la frequenza cardiaca è tornata ad essere ≥ 60 bpm.</p> |
| <p>Bradycardia^a di Grado 4 (conseguenze potenzialmente letali, indicato intervento urgente)</p> | <p>Interrompere definitivamente il trattamento se non viene identificato alcun medicinale concomitante che può contribuire alla bradicardia.</p> <p>Se viene identificato un medicinale concomitante che può contribuire alla bradicardia e ne viene sospesa la somministrazione, o se la sua dose viene modificata, riprendere il trattamento alla dose ridotta (vedere Tabella 1) dopo che la bradicardia è tornata al Grado £ 1 (asintomatica) o la frequenza cardiaca è tornata ad essere ≥ 60 bpm, con monitoraggio frequente come clinicamente indicato.</p> <p>Interrompere definitivamente il trattamento in caso di ricomparsa.</p> |
| <p>Aumento dei livelli di CPK > 5 volte l'ULN</p> | <p>Sospendere temporaneamente il trattamento finché il paziente non è tornato al valore basale o ad un valore £ 2,5 volte l'ULN, poi riprendere la terapia alla stessa dose.</p> |

| Grado CTCAE | Trattamento con Alecensa |
|---|--|
| Aumento dei livelli di CPK > 10 volte l'ULN o aumento dei livelli di CPK > 5 volte l'ULN per la seconda volta | Sospendere temporaneamente il trattamento finché il paziente non è tornato al valore basale o ad un valore $\leq 2,5$ volte l'ULN, poi riprendere la terapia alla dose ridotta (vedere Tabella 1). |

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; CPK = creatinfosfochinasi; CTCAE = criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute; ILD = malattia polmonare interstiziale; ULN = limite superiore della norma.

^a Frequenza cardiaca inferiore a 60 battiti al minuto (bpm).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica di base da lieve (Child-Pugh A) a moderata (Child-Pugh B), non è necessario effettuare alcuna correzione della dose iniziale. I pazienti con preesistente severa compromissione epatica (Child-Pugh C) devono ricevere una dose iniziale di 450 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 900 mg) (vedere paragrafo 5.2). Per tutti i pazienti con compromissione epatica, si consiglia un monitoraggio appropriato (ad esempio marcatori della funzionalità epatica), vedere paragrafo 4.4

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non è necessario effettuare alcuna correzione della dose. Alecensa non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale severa. Tuttavia, poiché l'eliminazione di alectinib per via renale è trascurabile, nei pazienti con compromissione renale severa non è necessario effettuare alcuna correzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Anziani (≥ 65 anni)

I dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di Alecensa in pazienti anziani di età pari o superiore a 65 anni non indicano la necessità di effettuare alcuna correzione della dose in questi soggetti (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati su pazienti di età superiore a 80 anni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Alecensa non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Non vi sono dati disponibili.

Peso corporeo estremo (> 130 kg)

Nonostante le simulazioni del profilo farmacocinetico di Alecensa non indichino una bassa esposizione nei pazienti di peso corporeo estremo (ossia > 130 kg), alectinib è caratterizzato da un'ampia distribuzione e gli studi clinici condotti su alectinib hanno arruolato soggetti di peso corporeo compreso tra 36,9 e 123 kg. Non vi sono dati disponibili sui pazienti di peso corporeo superiore a 130 kg.

Modo di somministrazione

Alecensa è un medicinale per uso orale. Le capsule rigide devono essere ingerite intere, non devono essere aperte né dissolte e devono essere assunte in corrispondenza dei pasti (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad alectinib o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite

Negli studi clinici condotti con Alecensa sono stati segnalati casi di ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per eventuali sintomi respiratori indicativi di polmonite. Il trattamento con Alecensa deve essere sospeso immediatamente nei pazienti con diagnosi di ILD/polmonite e deve essere interrotto definitivamente se non sono state individuate altre possibili cause di ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.2).

Epatotossicità

Nei pazienti inclusi negli studi clinici registrativi condotti con Alecensa si sono verificati aumenti dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT) e di aspartato aminotransferasi (AST) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN), nonché aumenti dei livelli di bilirubina superiori a 3 volte l'ULN (vedere paragrafo 4.8). Questi eventi si sono verificati nella maggior parte dei casi durante i primi 3 mesi di trattamento. Negli studi clinici registrativi condotti con Alecensa è stato riferito che tre pazienti con aumento dei livelli di AST/ALT di Grado 3-4 hanno manifestato un danno epatico indotto dal medicinale. Nell'ambito degli studi clinici condotti con Alecensa, un paziente ha presentato un aumento concomitante dei livelli di ALT o AST pari o superiori a 3 volte l'ULN, e di bilirubina totale pari o superiori a 2 volte l'ULN, con valori normali di fosfatasi alcalina.

I parametri di funzionalità epatica, tra cui i livelli di ALT, AST e bilirubina totale, devono essere monitorati al basale ed in seguito ogni 2 settimane durante i primi 3 mesi di trattamento. Successivamente, poiché tali eventi possono verificarsi anche dopo tre mesi, il monitoraggio deve essere eseguito a cadenza periodica, con test più frequenti nei pazienti che sviluppano aumenti dei livelli di bilirubina e delle aminotransferasi epatiche. In base alla severità della reazione avversa al farmaco, il trattamento con Alecensa deve essere temporaneamente sospeso e ripreso alla dose ridotta o interrotto definitivamente, come illustrato nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).

Mialgia e aumento dei livelli di creatinfosfochinasi (CPK) di intensità severa

Negli studi clinici registrativi condotti con Alecensa, sono stati segnalati pazienti che hanno manifestato mialgia o dolore muscoloscheletrico, inclusi eventi di Grado 3 (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici registrativi condotti con Alecensa si sono verificati aumenti dei livelli di CPK, inclusi eventi di Grado 3 (vedere paragrafo 4.8). Il tempo mediano alla comparsa dell'aumento dei livelli di CPK di Grado 3 è stato di 14 giorni negli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984).

I pazienti deve essere istruiti a segnalare l'eventuale insorgenza di dolore muscolare, dolorabilità o debolezza di natura inspiegabile. I livelli di CPK devono essere monitorati ogni due settimane per il primo mese di trattamento e come clinicamente indicato nei pazienti che riportano sintomi. In base alla severità dell'aumento dei livelli di CPK, il trattamento con Alecensa deve essere sospeso e successivamente ripreso alla stessa dose o a una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Bradycardia

In associazione all'uso di Alecensa può verificarsi bradicardia sintomatica (vedere paragrafo 4.8). La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa devono essere monitorate come clinicamente indicato. Nei casi di bradicardia asintomatica non è necessario modificare la dose (vedere paragrafo 4.2). Se il paziente manifesta bradicardia sintomatica o potenzialmente letale, i farmaci concomitanti che notoriamente causano bradicardia, nonché i medicinali anti-ipertensivi, devono essere valutati ed il trattamento con Alecensa deve essere corretto come illustrato nella Tabella 2 (vedere paragrafi 4.2 e 4.5, "Substrati di P-gp" e "Substrati di BCRP").

Perforazione gastrointestinale

Sono stati segnalati casi di perforazione gastrointestinale nei pazienti maggiormente a rischio (per es. anamnesi positiva per diverticolite, metastasi del tratto gastrointestinale, uso concomitante di medicinali con rischio riconosciuto di perforazione gastrointestinale) trattati con alectinib. Nei pazienti che sviluppano perforazione gastrointestinale occorre valutare la possibilità di interrompere il trattamento con alectinib. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di perforazione

gastrointestinale, nonché della necessità di richiedere rapidamente un consulto nel caso in cui si manifestino.

Fotosensibilità

In associazione alla somministrazione di Alecensa è stata segnalata fotosensibilità ai raggi solari (vedere paragrafo 4.8). Ai pazienti deve essere raccomandato di evitare l'esposizione prolungata al sole durante l'assunzione di Alecensa e per almeno 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento. Ai pazienti deve essere altresì raccomandato di utilizzare una protezione solare ad ampio spettro contro i raggi ultravioletti A (UVA)/ultravioletti B (UVB) e burro di cacao per le labbra (fattore di protezione [SPF] ≥ 50) per proteggersi dalle scottature solari.

Donne in età fertile

Alecensa potrebbe arrecare danni al feto in caso di somministrazione durante la gravidanza. Le pazienti in età fertile in terapia con Alecensa devono utilizzare metodi di contraccezione altamente efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di Alecensa (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Intolleranza al lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit congenito di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 48 mg di sodio per dose giornaliera (1200 mg), equivalente al 2,4% della dose giornaliera massima raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su alectinib

In base ai dati *in vitro*, il citocromo CYP3A4 è l'enzima primariamente coinvolto nel metabolismo sia di alectinib che di M4, il suo principale metabolita attivo. CYP3A, inoltre, contribuisce al 40-50% del metabolismo epatico totale. *In vitro*, M4 ha dimostrato una potenza ed un'attività simili contro ALK.

Induttori del CYP3A

La co-somministrazione di dosi orali ripetute da 600 mg/die di rifampicina, un potente induttore del CYP3A, con una dose orale singola da 600 mg di alectinib, ha ridotto la C_{max} e l' AUC_{inf} di alectinib rispettivamente del 51% e del 73% e ha indotto un aumento della C_{max} e dell' AUC_{inf} di M4 rispettivamente di 2,20 e 1,79 volte. L'effetto sull'esposizione combinata ad alectinib e M4 si è rivelato minore, riducendo il C_{max} e AUC_{inf} rispettivamente del 4% e del 18%. In base agli effetti sull'esposizione combinata ad alectinib e M4, quando Alecensa viene co-somministrato con induttori del CYP3A, non è necessario effettuare alcuna correzione della dose. Si raccomanda un adeguato monitoraggio dei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con potenti induttori del CYP3A (inclusi, ma non limitati a, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina ed erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]).

Inibitori del CYP3A

La co-somministrazione di dosi orali ripetute da 400 mg/BID di posaconazolo, un potente inibitore del CYP3A, con una dose orale singola da 300 mg di alectinib ha indotto un aumento dell'esposizione ad alectinib, con un incremento della C_{max} e dell' AUC_{inf} rispettivamente di 1,18 e 1,75 volte, e ha ridotto la C_{max} e l' AUC_{inf} di M4 rispettivamente del 71% e del 25%. L'effetto sull'esposizione combinata ad alectinib e M4 si è rivelato minore, riducendo la C_{max} del 7% ed aumentando l' AUC_{inf} di 1,36 volte. In base all'effetto sull'esposizione combinata ad alectinib e M4, quando Alecensa viene co-somministrato con inibitori del CYP3A, non è necessario effettuare alcuna correzione della dose. Si raccomanda un adeguato monitoraggio dei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A (ivi inclusi, a mero titolo esemplificativo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, nefazodone, succo di pompelmo o arance di Siviglia).

Medicinali che determinano un aumento del pH gastrico

Dosi ripetute di esomeprazolo, un inibitore di pompa protonica, 40 mg/die, non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione combinata ad alectinib e M4. Pertanto, quando Alecensa viene co-somministrato con inibitori di pompa protonica o altri medicinali che determinano un aumento del pH gastrico (per es. H2 antagonisti o antiacidi), non è necessario effettuare alcuna correzione della dose.

Effetto dei trasportatori sulla distribuzione di alectinib

M4 è un substrato della P-gp. Poiché alectinib inibisce la P-gp, si prevede che la medicazione concomitante con inibitori della P-gp non abbia un effetto rilevante sull'esposizione a M4.

Effetti di alectinib su altri medicinali

Substrati di P-gp

In vitro alectinib ed il suo principale metabolita attivo, M4, inibiscono il trasportatore di efflusso glicoproteina P (P-gp). Alectinib e M4 potrebbero quindi avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati di P-gp co-somministrati. Quando Alecensa viene co-somministrato con i substrati di P-gp (per es. digossina, dabigatran etexilato, topotecan, sirolimus, everolimus, nilotinib e lapatinib), si raccomanda di effettuare un appropriato monitoraggio.

Substrati di BCRP

In vitro alectinib e M4 inibiscono il trasportatore di efflusso BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*, proteina di resistenza del carcinoma mammario). Alectinib e M4 potrebbero quindi avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati di BCRP co-somministrati. Quando Alecensa viene co-somministrato con i substrati di BCRP (per es. metotressato, mitoxantrone, topotecan e lapatinib), si raccomanda di effettuare un appropriato monitoraggio.

Substrati del CYP

In vitro alectinib e M4 mostrano un'attività inibitoria debole e tempo-dipendente su CYP3A4 e, alle concentrazioni cliniche, alectinib mostra uno scarso potenziale di induzione del CYP3A4 e del CYP2B6.

L'impiego di dosi ripetute di alectinib da 600 mg non ha influito sull'esposizione a midazolam (2 mg), un substrato sensibile del CYP3A. Pertanto, quando alectinib viene co-somministrato con i substrati del CYP3A, non è necessario effettuare alcuna correzione della dose.

Un rischio di induzione del CYP2B6 e di altri enzimi regolati dal recettore PXR, a parte CYP3A4, non può essere completamente escluso. L'efficacia dei contraccettivi orali co-somministrati potrebbe risultare diminuita.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Alle donne in età fertile deve essere raccomandato di non iniziare una gravidanza durante il trattamento con Alecensa. Le pazienti in età fertile che ricevono Alecensa devono utilizzare metodi di contraccezione altamente efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di Alecensa.

Gravidanza

I dati sull'uso di Alecensa nelle donne in gravidanza sono limitati o assenti. Se somministrato ad una donna in gravidanza, in base al suo meccanismo d'azione, Alecensa potrebbe arrecare danno al feto. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Le pazienti che iniziano una gravidanza durante il trattamento o nei 3 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose di Alecensa devono rivolgersi al medico ed essere informate dei potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se alectinib ed i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non si può escludere un rischio per il neonato/lattante. Alle madri deve essere raccomandato di evitare l'allattamento al seno durante il trattamento con Alecensa.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sull'animale per valutare l'effetto di Alecensa sulla fertilità. Negli studi di tossicità generale non sono stati osservati effetti dannosi sugli organi riproduttivi maschili e femminili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Alecensa altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si raccomanda cautela nel guidare veicoli e nell'usare macchinari poiché i pazienti in terapia con Alecensa potrebbero manifestare bradicardia sintomatica (per es. sincope, capogiri, ipotensione) o disturbi della vista (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati riportati di seguito riflettono l'esposizione ad Alecensa in 405 pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo avanzato che hanno partecipato allo studio clinico di fase III randomizzato (BO28984) e a due studi clinici di fase II a braccio singolo (NP28761, NP28673). Questi pazienti sono stati trattati con la dose raccomandata di 600 mg due volte al giorno. Negli studi clinici di fase II (NP28761, NP28673; N = 253) la durata mediana dell'esposizione ad Alecensa è stata di 11 mesi. Nello studio BO28984 (ALEX; N = 152) la durata mediana dell'esposizione ad Alecensa è stata di 17,9 mesi, mentre la durata mediana dell'esposizione a crizotinib è stata di 10,7 mesi.

Le reazioni avverse al medicinale (ADR) più comuni ($\geq 20\%$) sono state stipsi (35%), edema (30%, inclusi edema periferico, edema, edema generalizzato, edema palpebrale, edema periorbitale, edema del viso ed edema localizzato) e mialgia (28%, compresi mialgia e dolore muscoloscheletrico).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 elenca le ADR verificatesi nei pazienti trattati con Alecensa nell'ambito di due studi clinici di fase II (NP28761, NP28673), in uno studio clinico di fase III (BO28984; ALEX) e successivamente alla commercializzazione.

Le ADR riportate nella Tabella 3 sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e alle categorie di frequenza, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di frequenza.

Tabella 3 Sommario delle reazioni avverse al medicinale segnalate nell'ambito degli studi clinici su Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984; N = 405) e successivamente alla commercializzazione

| Classificazione per sistemi e organi ADR (MedDRA) | Alecensa N = 405 | | |
|--|-----------------------------------|---|-----------------------|
| | Tutti i gradi (%) | Categoria di frequenza (tutti i gradi) | Gradi 3-4* (%) |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | |
| Anemia ¹⁾ | 17 | Molto comune | 3,0 |
| Patologie del sistema nervoso | | | |
| Disgeusia ^{#2)} | 5,2 | Comune | 0,2 |
| Patologie dell'occhio | | | |
| Disturbi della vista ³⁾ | 8,6 | Comune | 0 |
| Patologie cardiache | | | |
| Bradycardia ⁴⁾ | 8,9 | Comune | 0 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | |
| Malattia polmonare interstiziale/polmonite | 0,7 | Non comune | 0,2 |
| Patologie gastrointestinali | | | |
| Stipsi | 35 | Molto comune | 0 |
| Nausea | 19 | Molto comune | 0,5 |
| Diarrea | 16 | Molto comune | 0,7 |
| Vomito | 11 | Molto comune | 0,2 |
| Stomatite ^{#5)} | 3,0 | Comune | 0 |
| Patologie epatobiliari | | | |
| Aumento dei livelli di bilirubina ⁶⁾ | 18 | Molto comune | 3,2 |
| Aumento dei livelli di AST | 15 | Molto comune | 3,7 |
| Aumento dei livelli di ALT | 14 | Molto comune | 3,7 |
| Aumento della fosfatasi alcalina** | 6,2 | Comune | 0,2 |
| Danno epatico indotto da farmaco ⁷⁾ | 0,7 | Non comune | 0,7 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | |
| Rash ⁸⁾ | 18 | Molto comune | 0,5 |
| Fotosensibilità | 9,1 | Comune | 0,2 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | | |
| Mialgia ⁹⁾ | 28 | Molto comune | 0,7 |
| Aumento dei livelli di creatinfosfochinasi nel sangue | 10 | Molto comune | 3,2 |
| Patologie renali e urinarie | | | |
| Aumento dei livelli di creatinina nel sangue | 7,2 | Comune | 0,7* |
| Danno renale acuto [#] | 1,0 | Comune | 1,0* |

| Classificazione per sistemi e organi ADR (MedDRA) | Alecensa N = 405 | | |
|---|---------------------|--|----------------|
| | Tutti i gradi (%) | Categoria di frequenza (tutti i gradi) | Gradi 3-4* (%) |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | | |
| Edema ¹⁰⁾ | 30 | Molto comune | 0,7 |
| Esami diagnostici | | | |
| Aumento di peso [#] | 12 | Molto comune | 0,7 |

* Incluso un evento di Grado 5.

** L'aumento della fosfatasi alcalina è stato riportato nel periodo successivo alla commercializzazione e negli studi clinici registrativi di fase II e di fase III.

¹⁾ Inclusi casi di anemia e diminuzione dei livelli di emoglobina.

²⁾ Inclusi casi di disgeusia e ipogeusia.

³⁾ Inclusi casi di visione offuscata, compromissione della vista, mosche volanti (miodesopsia), riduzione dell'acuità visiva, astenopia e diplopia.

⁴⁾ Inclusi casi di bradicardia e bradicardia sinusale.

⁵⁾ Inclusi casi di stomatite e ulcere della bocca.

⁶⁾ Inclusi casi di aumento della bilirubina nel sangue, iperbilirubinemia e incremento della bilirubina coniugata.

⁷⁾ Inclusi due pazienti con danno epatico indotto da farmaco codificato secondo la terminologia MedDRA e un paziente nel quale è stato segnalato un aumento dei livelli di AST e ALT di Grado 4, che presentava danno epatico indotto da farmaco documentato da biopsia epatica.

⁸⁾ Inclusi casi di rash, rash maculopapulare, dermatite acneiforme, eritema, rash generalizzato, rash papulare, rash pruriginoso, rash maculare e rash esfoliativo.

⁹⁾ Inclusi casi di mialgia e dolore muscoloscheletrico.

¹⁰⁾ Inclusi casi di edema periferico, edema, edema generalizzato, edema palpebrale, edema periorbitale, edema del viso ed edema localizzato.

Descrizione di reazioni avverse al medicinale selezionate

Il profilo di sicurezza di Alecensa in generale era coerente nello studio clinico registrativo di fase III BO28984 (ALEX) e negli studi di fase II (NP28761, NP28673).

Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite

Nei pazienti trattati con Alecensa si è manifestata ILD/polmonite severa. Negli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984) 1 paziente su 405 trattati con Alecensa (0,2%) ha sviluppato ILD di Grado 3, che ha comportato l'interruzione del trattamento con Alecensa. Nello studio clinico di fase III BO28984, nei pazienti trattati con Alecensa non sono stati segnalati casi di ILD/polmonite di Grado 3 o 4, i quali sono stati invece osservati nel 2,0% dei pazienti trattati con crizotinib. Non sono stati segnalati casi di ILD con esito fatale in nessuno degli studi clinici. I pazienti devono essere monitorati per la presenza di sintomi polmonari indicativi di polmonite (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Epatotossicità

Negli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984), due pazienti con aumento dei livelli di AST/ALT di Grado 3-4 presentavano un danno epatico indotto da medicinale documentato da biopsia epatica. Inoltre, un paziente ha manifestato un evento avverso di Grado 4 di danno epatico indotto da medicinale. Due di questi casi hanno comportato l'interruzione del trattamento con Alecensa. Nei pazienti trattati con Alecensa nell'ambito degli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984) sono state segnalate reazioni avverse in termini di aumento dei livelli di AST e ALT (rispettivamente 15% e 14%). Questi eventi erano per la maggior parte di intensità di Grado 1 e 2, mentre eventi di Grado \geq 3 sono stati segnalati rispettivamente nel 3,7% e nel 3,7% dei pazienti. Gli eventi si sono verificati generalmente durante i primi 3 mesi di trattamento, sono stati solitamente transitori e si sono risolti alla sospensione temporanea del trattamento con Alecensa (rispettivamente per l'1,5% ed il 3,0% dei pazienti) o alla riduzione della dose (rispettivamente per il 2,2% e l'1,2% dei pazienti). Nell'1,2% e nell'1,5% dei casi, l'aumento, rispettivamente, dei livelli di AST e ALT ha comportato l'interruzione del trattamento con Alecensa. Nello studio clinico di fase III BO28984, aumenti dei livelli di AST o ALT di Grado 3 o 4 sono stati osservati nel 5% dei pazienti trattati con Alecensa, contro il 15% e l'11% dei pazienti trattati con crizotinib.

Nell'ambito degli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984) sono state segnalate reazioni avverse in termini di aumento dei livelli di bilirubina nel 18% dei pazienti trattati con Alecensa. Questi eventi erano per la maggior parte di intensità di Grado 1 e 2, mentre eventi di Grado 3 sono stati segnalati nel 3,2% dei pazienti. Gli eventi si sono verificati generalmente durante i primi 3 mesi di trattamento, sono stati solitamente transitori e si sono risolti per la maggior parte con la modifica della dose. Nel 5,2% dei pazienti, gli aumenti dei livelli di bilirubina hanno comportato modifiche della dose, mentre nell'1,5% dei pazienti hanno determinato l'interruzione del trattamento con Alecensa. Nello studio clinico di fase III BO28984, gli aumenti dei livelli di bilirubina di Grado 3 o 4 hanno interessato il 3,3% dei pazienti trattati con Alecensa e nessun paziente tra quelli trattati con crizotinib.

Nell'ambito degli studi clinici, un paziente trattato con Alecensa ha presentato aumenti concomitanti dei livelli di ALT o AST uguali o superiori a tre volte l'ULN e di bilirubina totale pari o superiori a due volte l'ULN, in presenza di valori normali di fosfatasi alcalina.

I pazienti devono essere monitorati per controllare i parametri di funzionalità epatica, tra cui i livelli di ALT, AST e bilirubina totale, come specificato nel paragrafo 4.4, e gestiti in base alle raccomandazioni illustrate nel paragrafo 4.2.

Bradycardia

Nell'ambito degli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984) sono stati segnalati casi di bradicardia di Grado 1 o 2 nell'8,9% dei pazienti trattati con Alecensa. Nessun paziente ha manifestato eventi di severità di Grado 3. Sessantasei (18%) pazienti su 365 trattati con Alecensa hanno manifestato, dopo somministrazione della dose, valori di frequenza cardiaca inferiori a 50 battiti al minuto (bpm). Nello studio clinico di fase III BO28984, il 15% dei pazienti trattati con Alecensa ha presentato valori di frequenza cardiaca dopo la somministrazione del farmaco inferiori a 50 bpm, contro il 20% dei pazienti trattati con crizotinib. I pazienti che sviluppano bradicardia sintomatica devono essere gestiti in base alle raccomandazioni illustrate nei paragrafi 4.2 e 4.4. Nessun caso di bradicardia ha comportato l'interruzione del trattamento con Alecensa.

Mialgia e aumento dei livelli di creatinfosfochinasi (CPK) di intensità severa

Nell'ambito degli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984) sono stati segnalati casi di mialgia nel 28% dei pazienti trattati con Alecensa, compresi eventi di mialgia (22% dei pazienti) e dolore muscoloscheletrico (7,4% dei pazienti). Gli eventi erano per la maggior parte di Grado 1 o 2 e tre pazienti (0,7%) hanno manifestato un evento di Grado 3. È stato necessario apportare modifiche alla dose del trattamento con Alecensa a causa di questi eventi avversi soltanto per due pazienti (0,5%). Il trattamento con Alecensa non è stato interrotto a causa di questi eventi di mialgia. Negli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984) condotti con Alecensa si sono verificati aumenti dei livelli di CPK nel 43% dei 362 pazienti per i quali si disponeva di dati di laboratorio relativi a questo enzima. L'incidenza di aumenti dei livelli di CPK di Grado 3 è risultata pari al 3,7%. Il tempo mediano alla comparsa dell'aumento dei livelli di CPK di Grado 3 è stato di 14 giorni negli studi (NP28761, NP28673, BO28984). È stato necessario apportare modifiche alla dose a causa dell'aumento dei livelli di CPK nel 3,2% dei pazienti; l'interruzione del trattamento con Alecensa non è avvenuta a causa degli aumenti dei livelli di CPK. Nello studio clinico BO28984 non è stata segnalata mialgia severa. Nello studio clinico di fase III BO28984 (ALEX), l'aumento dei livelli di CPK di Grado 3 è stato segnalato nel 2,6% dei pazienti trattati con Alecensa e nell'1,3% dei pazienti trattati con crizotinib, mentre il tempo mediano all'aumento dei livelli di CPK di Grado 3 si è attestato rispettivamente a 27,5 e 369 giorni.

Eventi gastrointestinali

Le reazioni avverse gastrointestinali più comunemente riportate sono state stipsi (35%), nausea (19%), diarrea (16%) e vomito (11%). Questi eventi erano per la maggior parte di intensità lieve o moderata; eventi di Grado 3 sono stati segnalati per diarrea (0,7%), nausea (0,5%) e vomito (0,2%). Questi eventi non hanno comportato l'interruzione del trattamento con Alecensa. Il tempo mediano alla comparsa di eventi di stipsi, nausea, diarrea e/o vomito negli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984) è risultato pari a 21 giorni. Dopo il primo mese di trattamento gli eventi sono diminuiti in termini di frequenza. Nello studio clinico di fase III BO28984, un paziente (0,2%) del braccio Alecensa ha

manifestato nausea di Grado 4 di, mentre nel braccio crizotinib l'incidenza di eventi di Grado 3 e 4 quali nausea, vomito e diarrea si è attestata rispettivamente al 3,3%, al 3,3% e al 2,0%.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I pazienti in cui si verifica sovradosaggio devono essere tenuti sotto stretta osservazione e deve essere istituita una terapia di supporto generale. Non esistono antidoti specifici per il sovradosaggio di Alecensa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitore delle protein-chinasi; codice ATC: L01XE36.

Meccanismo d'azione

Alectinib è un inibitore potente e altamente selettivo dei recettori tirosin-chinasici ALK e RET. Nell'ambito degli studi preclinici, l'inibizione dell'attività chinasi di ALK ha comportato il blocco delle vie di trasduzione del segnale a valle, comprese STAT 3 e PI3K/AKT, nonché l'induzione della morte programmata delle cellule tumorali (apoptosi).

Alectinib, sia *in vitro* che *in vivo*, ha dimostrato attività contro le forme mutate dell'enzima ALK, comprese le mutazioni responsabili della resistenza a crizotinib. Il principale metabolita di alectinib (M4) ha dimostrato *in vitro* una potenza ed un'attività simili.

In base ai dati preclinici, alectinib non è un substrato né della P-gp né di BCRP, entrambi trasportatori di efflusso a livello della barriera ematoencefalica, e, pertanto, è in grado di distribuirsi ed essere trattenuto nel sistema nervoso centrale.

Efficacia e sicurezza cliniche

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ALK-positivo

Pazienti naïve al trattamento

La sicurezza e l'efficacia di Alecensa sono state valutate in uno studio clinico internazionale di fase III randomizzato e in aperto (BO28984, ALEX) in pazienti con NSCLC ALK-positivo naïve al trattamento. Prima della randomizzazione nello studio è stato necessario testare centralmente i campioni tissutali di tutti i pazienti per la presenza di positività dell'espressione della proteina ALK mediante immunocistochimica Ventana anti-ALK (D5F3).

Dei complessivi 303 pazienti inclusi nello studio di fase III, 151 sono stati randomizzati al braccio con crizotinib e 152 al braccio con Alecensa, nel quale il medicinale è stato somministrato per via orale alla dose raccomandata di 600 mg due volte al giorno.

I fattori di stratificazione per la randomizzazione erano il *performance status* (PS) secondo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0/1 versus 2), l'etnia (asiatico versus non asiatico) e le metastasi al SNC al basale (sì versus no). L'*endpoint* primario dello studio consisteva nel dimostrare la superiorità di Alecensa rispetto a crizotinib in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS)

valutata dallo sperimentatore secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST), versione 1.1. Le caratteristiche demografiche e le caratteristiche della malattia al basale per Alecensa erano età mediana di 58 anni (54 anni per crizotinib), 55% sesso femminile (58% per crizotinib), 55% non asiatici (54% per crizotinib), 61% non fumatori (65% per crizotinib), 93% ECOG PS 0 o 1 (93% per crizotinib), 97% Stadio IV della malattia (96% per crizotinib), 90% istologia di adenocarcinoma (94% per crizotinib), 40% metastasi al SNC al basale (38% per crizotinib) e 17% trattati in precedenza con radioterapia al SNC (14% per crizotinib).

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario all'analisi primaria, dimostrando un miglioramento statisticamente significativo della PFS valutata dallo sperimentatore. I dati di efficacia sono sintetizzati nella Tabella 4, mentre la curva di Kaplan-Meier della PFS valutata dallo sperimentatore è riportata nella Figura 1.

Tabella 4 Sintesi dei risultati di efficacia emersi dallo studio BO28984 (ALEX)

| | Crizotinib N=151 | Alecensa N=152 |
|---|-----------------------------|---------------------------|
| Durata mediana del follow-up (mesi) | 17,6 (tra 0,3 e 27,0) | 18,6 (tra 0,5 e 29,0) |
| Parametro primario di efficacia | | |
| PFS (INV) | | |
| Numero di pazienti con eventi N (%) | 102 (68%) | 62 (41%) |
| Durata mediana (mesi) | 11,1 | NE |
| [IC al 95%] | [9,1; 13,1] | [17,7; NE] |
| HR | | 0,47 |
| [IC al 95%] | | [0,34; 0,65] |
| Valore di p <i>log-rank</i> stratificato | | p < 0,0001 |
| Parametri secondari di efficacia | | |
| PFS (IRC)* | | |
| Numero di pazienti con eventi N (%) | 92 (61%) | 63 (41%) |
| Durata mediana (mesi) | 10,4 | 25,7 |
| [IC al 95%] | [7,7; 14,6] | [19,9; NE] |
| HR | | 0,50 |
| [IC al 95%] | | [0,36; 0,70] |
| Valore di p <i>log-rank</i> stratificato | | p < 0,0001 |
| Tempo alla progressione al SNC (IRC)*, ** | | |
| Numero di pazienti con eventi N (%) | 68 (45%) | 18 (12%) |
| HR per causa specifica | | 0,16 |
| [IC al 95%] | | [0,10; 0,28] |
| Valore di p <i>log-rank</i> stratificato | | p < 0,0001 |
| Incidenza cumulativa di progressione al SNC (IRC) a 12 mesi | 41,4% | 9,4% |
| [IC al 95%] | [33,2; 49,4] | [5,4; 14,7] |
| ORR (INV)*, *** | | |
| Pazienti che hanno risposto al trattamento N (%) | 114 (75,5%) | 126 (82,9%) |
| [IC al 95%] | [67,8; 82,1] | [76,0; 88,5] |

| | Crizotinib N=151 | Alecensa N=152 |
|--|--|---|
| Sopravvivenza globale* Numero di pazienti con eventi N (%) Durata mediana (mesi) [IC al 95%] HR [IC al 95%] | 40 (27%) NE [NE; NE] | 35 (23%) NE [NE; NE] |
| | 0,76 [0,48; 1,20] | |
| Durata della risposta (INV) Durata mediana (mesi) [IC al 95 %] | N=114 11,1 [7,9; 13,0] | N=126 NE [NE; NE] |
| ORR-SNC in pazienti con metastasi al SNC misurabili al basale Pazienti che hanno risposto al trattamento a livello del SNC N (%) [IC al 95%] CR-SNC N (%) DOR-SNC, mediana (mesi) [IC al 95%] | N=22 11 (50,0%) [28,2; 71,8] 1 (5%) 5,5 [2,1, 17,3] | N=21 17 (81,0%) [58,1; 94,6] 8 (38%) 17,3 [14,8, NE] |
| ORR-SNC in pazienti con metastasi del SNC misurabili e non misurabili al basale (IRC) Pazienti che hanno risposto al trattamento a livello del SNC N (%) [IC al 95%] CR-SNC N (%) DOR-SNC, mediana (mesi) [IC al 95%] | N=58 15 (25,9%) [15,3; 39,0] 5 (9%) 3,7 [3,2, 6,8] | N=64 38 (59,4%) [46,4; 71,5] 29 (45%) NE [17,3, NE] |

* Endpoint secondari importanti che rientrano nel processo di testing gerarchico.

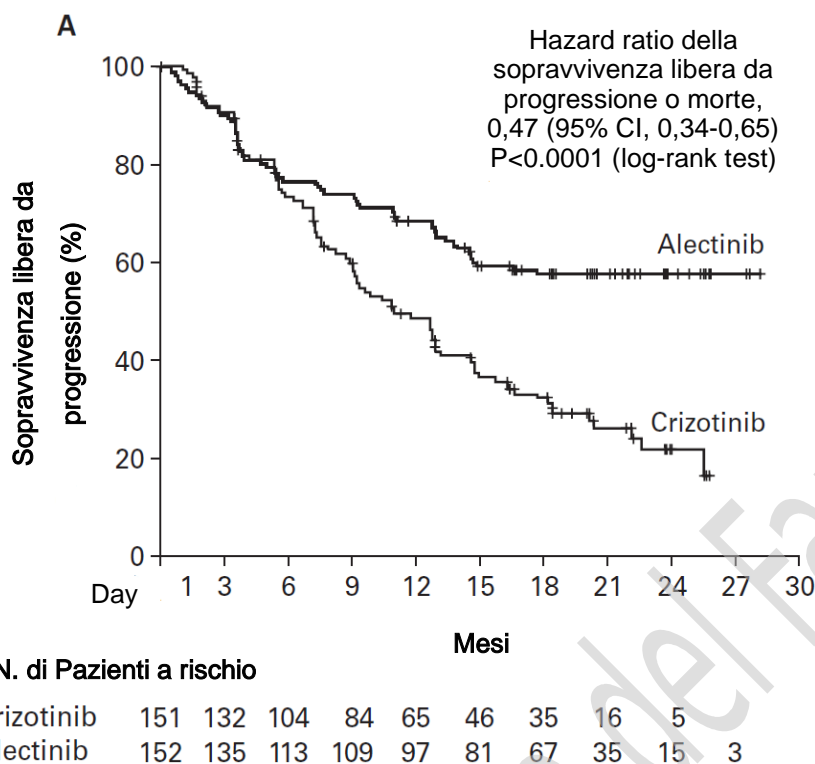
** Analisi dei rischi competitivi di progressione al SNC, progressione sistemica e morte come eventi competitivi.

*** 2 pazienti nel braccio crizotinib e 6 pazienti nel braccio alectinib hanno mostrato CR.

IC = intervallo di confidenza; SNC = sistema nervoso centrale; CR = risposta completa; DOR = durata della risposta; HR = hazard ratio;; ; IRC = comitato di revisione; INV = sperimentatore indipendente; NE = non stimabile; ORR = tasso di risposta obiettiva; PFS = sopravvivenza libera da progressione;.

Il beneficio in termini di PFS era coerente per i pazienti con metastasi al SNC al basale (HR=0,40, IC al 95%: 0,25-0,64, PFS mediana per Alecensa = NE, IC al 95%: 9,2-NE, PFS mediana per crizotinib = 7,4 mesi, IC al 95%: 6,6-9,6) e senza metastasi al SNC al basale (HR=0,51, IC al 95%: 0,33-0,80, PFS mediana per Alecensa = NE, IC al 95%: NE, NE, PFS mediana per crizotinib = 14,8 mesi, IC al 95%: 10,8-20,3), dimostrando quindi il beneficio di Alecensa rispetto a crizotinib in entrambi i sottogruppi.

Figura 1 Diagramma di Kaplan-Meier della PFS valutata dallo sperimentatore nello studio BO28984 (ALEX)



Pazienti pre-trattati con crizotinib

La sicurezza e l'efficacia di Alecensa in pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo pre-trattati con crizotinib sono state valutate in due studi clinici di fase I/II (NP28673 e NP28761).

NP28673

Lo studio NP28673 di fase I/II, a singolo braccio e multicentrico, è stato condotto in pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato, che hanno avuto progressione della malattia durante il trattamento con crizotinib. In aggiunta a crizotinib, i pazienti potevano aver ricevuto un precedente regime chemioterapico. Nella parte relativa alla fase II dello studio sono stati inclusi complessivamente 138 pazienti; questi sono stati trattati con Alecensa per via orale, alla dose raccomandata di 600 mg due volte al giorno.

L'*endpoint* primario era valutare l'efficacia di Alecensa nella popolazione globale (con o senza precedente esposizione a trattamenti chemioterapici citotossici) in base al tasso di risposta obiettiva (ORR) definito dalla valutazione centralizzata di un comitato di revisione indipendente (IRC) secondo la versione 1.1 dei criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST). L'*endpoint* co-primario era valutare l'ORR misurato mediante valutazione centralizzata dell'IRC secondo i criteri RECIST 1.1 nei pazienti con precedente esposizione a trattamenti chemioterapici citotossici. Un limite inferiore dell'intervallo di confidenza per l'ORR stimato al di sopra della soglia predefinita del 35% avrebbe dato un risultato statisticamente significativo.

I dati demografici dei pazienti erano coerenti con quelli di una popolazione affetta da NSCLC ALK-positivo. Le caratteristiche demografiche della popolazione globale in studio erano le seguenti: 67% caucasici, 26% asiatici, 56% donne ed età mediana 52 anni. La maggior parte dei pazienti non aveva anamnesi di tabagismo (70%). Al basale, il 90,6% ed il 9,4% dei pazienti presentava un *performance status* secondo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) rispettivamente di 0/1 e 2. Al momento dell'ingresso nello studio, il 99% dei pazienti presentava una malattia in stadio IV, il 61% aveva metastasi cerebrali e nel 96% dei casi i tumori sono stati classificati come adenocarcinomi. Tra i

pazienti inclusi nello studio, il 20% aveva avuto una progressione di malattia al trattamento con il solo crizotinib, mentre l'80% aveva avuto progressione di malattia al trattamento con crizotinib e ad almeno un regime chemioterapico.

Studio NP28761

Lo studio NP28761 di fase I/II, a braccio singolo e multicentrico è stato condotto in pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato, che hanno avuto progressione della malattia durante il trattamento con crizotinib. In aggiunta a crizotinib, i pazienti potevano aver ricevuto un precedente regime chemioterapico. Nella parte relativa alla fase II dello studio sono stati inclusi complessivamente 87 pazienti; questi sono stati trattati con Alecensa per via orale, alla dose raccomandata di 600 mg due volte al giorno.

L'*endpoint* primario era valutare l'efficacia di Alecensa in base all'ORR definito dalla valutazione centrale dell'IRC secondo la versione 1.1 dei criteri RECIST. Un limite inferiore dell'intervallo di confidenza per l'ORR stimato al di sopra della soglia predefinita del 35% avrebbe dato un risultato statisticamente significativo.

I dati demografici dei pazienti erano coerenti con quelli di una popolazione affetta da NSCLC ALK-positivo. Le caratteristiche demografiche della popolazione globale in studio erano le seguenti: 84% caucasici, 8% asiatici, 55% donne ed età mediana 54 anni. La maggior parte dei pazienti non aveva anamnesi di tabagismo (62%). Al basale, l'89,7% e il 10,3% dei pazienti presentava un *performance status* secondo ECOG rispettivamente di 0/1 o 2. Al momento dell'ingresso nello studio, il 99% dei pazienti presentava una malattia in stadio IV, il 60% aveva metastasi cerebrali e nel 94% dei casi i tumori sono stati classificati come adenocarcinomi. Tra i pazienti inclusi nello studio, il 26% aveva manifestato progressione di malattia al trattamento con il solo crizotinib, mentre il 74% aveva manifestato progressione di malattia al trattamento con crizotinib e ad almeno un regime chemioterapico.

La Tabella 5 riporta una sintesi dei principali risultati di efficacia emersi dagli studi NP28673 e NP28761, mentre nella Tabella 6 viene presentata una sintesi dell'analisi aggregata degli *endpoint* relativi al SNC.

Tabella 5 Risultati di efficacia emersi dagli studi NP28673 e NP28761

| | NP28673 Alecensa 600 mg due volte al giorno | NP28761 Alecensa 600 mg due volte al giorno |
|---|--|--|
| Durata mediana del follow-up (mesi) | 21 (intervallo: 1 – 30) | 17 (intervallo: 1 – 29) |
| Parametri primari di efficacia | | |
| ORR (IRC) nella popolazione con RE Pazienti che hanno risposto al trattamento (%) [IC al 95%] | N=122 ^a 62 (50,8%) [41,6%; 60,0%] | N = 67 ^b 35 (52,2%) [39,7%; 64,6%] |
| ORR (IRC) in pazienti pre-trattati con chemioterapia Pazienti che hanno risposto al trattamento (%) [IC al 95%] | N = 96 43 (44,8%) [34,6%; 55,3%] | |
| Parametri secondari di efficacia | | |
| DOR (IRC) Numero di pazienti con eventi (%) Mediana (mesi) [IC al 95%] | N = 62 36 (58,1%) 15,2 [11,2; 24,9] | N = 35 20 (57,1%) 14,9 [6,9; NE] |
| PFS (IRC) Numero di pazienti con eventi (%) Durata mediana (mesi) [IC al 95%] | N = 138 98 (71,0%) 8,9 [5,6; 12,8] | N = 87 58 (66,7%) 8,2 [6,3; 12,6] |

DOR = durata della risposta; IC = intervallo di confidenza; IRC = comitato di revisione indipendente; NE = non stimabile; ORR = tasso di risposta obiettiva; PFS = sopravvivenza libera da progressione; RE = risposta valutabile.

^a A giudizio dell'IRC, 16 pazienti non presentavano malattia misurabile al basale e, pertanto, non sono stati inclusi nella popolazione valutabile per la risposta secondo l'IRC.

^b A giudizio dell'IRC, 20 pazienti non presentavano malattia misurabile al basale e, pertanto, non sono stati inclusi nella popolazione valutabile per la risposta secondo l'IRC.

I risultati in termini di ORR per gli studi NP28673 e NP28761 sono stati consistenti tra i vari sottogruppi in base alle caratteristiche dei pazienti al basale, quali età, sesso, etnia, *performance status* ECOG, presenza di metastasi a carico del sistema nervoso centrale (SNC) e precedente impiego di chemioterapia, specialmente in considerazione dell'esiguo numero di pazienti in alcuni sottogruppi.

Tabella 6 Sintesi dell'analisi aggregata degli endpoint relativi al SNC nell'ambito degli studi NP28673 e NP28761

| Parametri relativi al SNC (NP28673 e NP28761) | Alecensa 600 mg due volte al giorno |
|---|-------------------------------------|
| Pazienti con lesioni misurabili a carico del SNC al basale | N = 50 |
| ORR SNC (IRC) | |
| Pazienti che hanno risposto al trattamento (%) | 32 (64,0%) |
| [IC al 95%] | [49,2%; 77,1%] |
| Risposta completa | 11 (22,0%) |
| Risposta parziale | 21 (42,0%) |
| DOR SNC (IRC) | N = 32 |
| Numero di pazienti con eventi (%) | 18 (56,3%) |
| Mediana (mesi) | 11,1 |
| [IC al 95%] | [7,6; NE] |

DOR = durata della risposta; IC = intervallo di confidenza; IRC = comitato di revisione indipendente; ORR = tasso di risposta obiettiva; NE = non stimabile.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Alecensa in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per carcinoma polmonare (microcitoma e carcinoma non a piccole cellule) (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici per alectinib e il suo principale metabolita attivo (M4) sono stati caratterizzati in pazienti con NSCLC ALK-positivo ed in soggetti sani. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la media geometrica (coefficiente di variazione %) della C_{max} , C_{min} e $AUC_{0-12\text{ ore}}$ allo stato stazionario per alectinib è stata rispettivamente di circa 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) e 7430 ng*h/ml (45,7%). La media geometrica della C_{max} , C_{min} e $AUC_{0-12\text{ ore}}$ allo stato stazionario per M4 è stata rispettivamente di circa 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) e 2810 ng*h/ml (45,9%).

Assorbimento

Nei pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo, dopo somministrazione orale di 600 mg/BID a stomaco pieno, alectinib è stato assorbito, raggiungendo il T_{max} dopo circa 4-6 ore.

Lo stato stazionario di alectinib è raggiunto entro 7 giorni con un regime posologico continuo di 600 mg/BID. Il tasso di accumulo per il regime 600 mg/BID è risultato pari a circa 6 volte. L'analisi farmacocinetica di popolazione avvalora la proporzionalità della dose per alectinib nell'intervallo di dose 300-900 mg a stomaco pieno.

Nei soggetti sani la biodisponibilità assoluta delle capsule di alectinib è stata del 36,9% (IC al 90%: 33,9%; 40,3%) a stomaco pieno.

Dopo singola somministrazione orale di 600 mg con un pasto ad elevato contenuto di grassi e calorie, l'esposizione ad alectinib e M4 è aumentata di circa 3 volte rispetto all'assunzione in condizioni di digiuno (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Alectinib ed il suo principale metabolita M4 presentano un'elevata affinità di legame alle proteine plasmatiche umane (> 99%), indipendente dalla concentrazione del principio attivo. Nei test *in vitro* il rapporto di concentrazione sangue-plasma medio di alectinib e di M4 nel sangue umano risulta essere, rispettivamente, pari a 2,64 e 2,50, a concentrazioni clinicamente rilevanti.

La media geometrica del volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) di alectinib dopo somministrazione e.v. è stata di 475 l, dato indicativo di un'estesa distribuzione nei tessuti.

In base ai dati *in vitro*, alectinib non è un substrato della P-gp. Alectinib e M4 non sono substrati di BCRP, né del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1/B3.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* sul metabolismo hanno dimostrato che il citocromo CYP3A4 rappresenta il principale isoenzima del CYP che media il metabolismo di alectinib e del suo principale metabolita M4, ed è stato stimato che contribuisca al 40-50% del metabolismo di alectinib. I risultati ottenuti da uno studio sull'equilibrio di massa umano hanno indicato che alectinib e M4 sono stati i principali componenti circolanti nel plasma, con il 76% della radioattività totale rilevata nel plasma. La media geometrica del rapporto metabolita/sostanza parente allo stato stazionario è di 0,399.

Un metabolita minore, M1b, è stato identificato *in vitro* e nel plasma umano in soggetti sani. La formazione del metabolita M1b e del suo isomero minore M1a è probabilmente catalizzata da una combinazione di isoenzimi di CYP (compresi isoenzimi diversi da CYP3A) e di enzimi ALDH (aldeide deidrogenasi).

Studi *in vitro* indicano che alectinib ed il suo principale metabolita attivo (M4) non inibiscono CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 a concentrazioni clinicamente rilevanti. A concentrazioni clinicamente rilevanti alectinib non ha inibito OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 o OCT2 *in vitro*.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di una dose singola di alectinib radiomarcata con C^{14} in soggetti sani, la maggior parte della radioattività è stata eliminata nelle feci (recupero medio: 97,8%) con un'escrezione minima nelle urine (recupero medio: 0,46%). Nelle feci, l'84% ed il 5,8% della dose sono stati escreti rispettivamente come alectinib e M4 in forma immodificata.

In base ad un'analisi farmacocinetica di popolazione, la *clearance* apparente (CL/F) di alectinib è risultata pari a 81,9 l/ora. La media geometrica delle stime dell'emivita di eliminazione individuale per alectinib è stata pari a 32,5 ore. I valori corrispondenti per M4 sono stati, rispettivamente, 217 l/ora e 30,7 ore.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale

Nelle urine vengono escrete quantità trascurabili di alectinib e del suo metabolita attivo M4 in forma immodificata (< 0,2% della dose). In base ad un'analisi farmacocinetica di popolazione, le esposizioni ad alectinib e M4 sono risultate simili nei pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve e moderata e con funzionalità renale normale. La farmacocinetica di alectinib non è stata studiata in pazienti con severa compromissione della funzionalità renale.

Compromissione della funzionalità epatica

Dal momento che alectinib viene ampiamente metabolizzato nel fegato, è probabile che la compromissione della funzionalità epatica determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di alectinib e/o del suo principale metabolita M4. In base ad un'analisi farmacocinetica di popolazione, le esposizioni ad alectinib e M4 sono risultate simili nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve e con funzionalità epatica normale.

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di alectinib in soggetti con severa alterazione della funzionalità epatica (Child-Pugh C) per alectinib la C_{max} è stata la stessa e l' AUC_{inf} è aumentata di 2,2 volte rispetto agli stessi parametri in soggetti sani abbinati. La C_{max} e l' AUC_{inf} di M4 sono diminuite rispettivamente del 39% e del 34% rispetto ai soggetti sani abbinati, risultando in un'esposizione combinata di alectinib e M4 (AUC_{inf}) aumentata di 1,8 volte in pazienti con alterazione della funzionalità epatica severa rispetto ai corrispondenti soggetti sani.

Lo studio sull'alterazione della funzionalità epatica comprendeva anche un gruppo con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh B) e in questo gruppo è stata osservata un'esposizione ad alectinib moderatamente più alta rispetto ai corrispondenti soggetti sani. I soggetti del gruppo Child Pugh B, tuttavia, non hanno generalmente sofferto di alterazione dei livelli di bilirubina, albumina o del tempo di protrombina, indicando che potrebbero non essere completamente rappresentativi di soggetti con alterazione della funzionalità epatica moderata con ridotta capacità metabolica.

Effetti di età, peso corporeo, etnia e sesso

L'età, il peso corporeo, l'etnia ed il sesso non hanno alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione sistemica ad alectinib e M4. Il peso corporeo dei pazienti arruolati negli studi clinici è compreso tra 36,9 e 123 kg. Non vi sono dati disponibili sui pazienti di peso corporeo estremo (> 130 kg) (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità allo scopo di definire il potenziale cancerogeno di Alecensa.

Mutagenicità

Sebbene alectinib non abbia dimostrato attività mutagena *in vitro* nei test di reversione batterica (Ames), ha indotto un lieve aumento delle aberrazioni cromosomiche numeriche in un test citogenetico *in vitro* su cellule polmonari di criceto cinese (CHL) con attivazione metabolica, e la formazione di micronuclei in un test del micronucleo su midollo osseo di ratto. Il meccanismo di induzione dei micronuclei è consistito nella segregazione anomala dei cromosomi (aneugenicità) e non in un effetto clastogenico sui cromosomi.

Alterazione della fertilità

Non sono stati condotti studi sull'animale per valutare l'effetto di Alecensa sulla fertilità. Negli studi di tossicità generale non sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili e femminili. Questi studi sono stati condotti in ratti e scimmie ad esposizioni uguali o superiori, rispettivamente, di 2,6 e 0,5 volte l'esposizione clinica nell'uomo, misurata in base all'AUC, alla dose raccomandata di 600 mg due volte al giorno.

Teratogenicità

Alectinib ha indotto tossicità embriofetale in femmine di ratto e coniglio gravide. In femmine di ratto gravide, alectinib ha causato perdita embriofetale totale (aborto spontaneo) ad esposizioni di 4,5 volte l'AUC della dose raccomandata nell'uomo ed ha comportato una riduzione delle dimensioni del feto con ritardo nell'ossificazione ed anomalie minori degli organi ad esposizioni di 2,7 volte l'AUC della dose raccomandata nell'uomo. In femmine di coniglio gravide, alectinib ha causato perdita embriofetale, una riduzione delle dimensioni del feto ed un aumento dell'incidenza di anomalie scheletriche ad esposizioni di 2,9 volte l'AUC della dose raccomandata nell'uomo.

Altro

Alectinib assorbe la luce ultravioletta (UV) a lunghezza d'onda compresa tra 200 e 400 nm ed ha dimostrato un potenziale fototossico in un test *in vitro* di fotosicurezza su colture di fibroblasti murini dopo irradiazione UVA.

In studi di tossicità condotti nel ratto e nella scimmia esposti a dosi ripetute clinicamente rilevanti di farmaco, gli organi bersaglio hanno incluso, ma non erano limitati a, il sistema eritroide, il tratto gastrointestinale ed il sistema epatobiliare.

Ad esposizioni uguali o superiori del 10-60% dell'AUC della dose raccomandata nell'uomo, sono state osservate anomalie nella morfologia eritrocitaria. Ad esposizioni uguali o superiori del 20-120% dell'AUC della dose raccomandata nell'uomo è stata osservata l'estensione della zona proliferativa nella mucosa gastrointestinale in entrambe le specie. Nei ratti e/o nelle scimmie, ad esposizioni uguali o superiori del 20-30% dell'AUC della dose raccomandata nell'uomo, sono stati osservati un aumento

dei livelli di fosfatasi alcalina (ALP) epatica e di bilirubina diretta, nonché vacuolizzazione/degenerazione/necrosi dell'epitelio del dotto biliare ed ipertrofia/necrosi focale degli epatociti.

Nelle scimmie è stato osservato un lieve effetto ipotensivo ad esposizioni pressoché clinicamente rilevanti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato
Carmellosa calcica

Opercolo della capsula

Ipromellosa
Carragenina
Potassio cloruro
Titanio diossido (E171)
Amido di mais
Cera di carnauba

Inchiostro per la stampa

Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)
Cera di carnauba
Gommalacca bianca
Gliceril mono-oleato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister:

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flaconi:

Conservare nella confezione originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio (PA/Alu/PVC/Alu) contenenti 8 capsule rigide.
Confezione da 224 (4 confezioni da 56) capsule rigide.

Flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino e con essicante integrato.
Confezione da 240 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 febbraio 2017
Data del rinnovo più recente: 1 dicembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
GERMANIA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

● Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

● Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).