

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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 impresse "ALE" e "150 mg" con 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 di 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 a progressione della malattia o fino ad una inaccettabile tossicità.

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.

Adeguamento 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. Se il paziente non è in grado di tollerare una dose di 300 mg due volte al giorno, il trattamento con Alecensa deve essere interrotto definitivamente.

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 da 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.
ALT o AST aumentate di Grado ≥ 3 (> 5 volte l'ULN) con livelli di bilirubina totale ≤ 2 volte l'ULN	Sospendere temporaneamente il trattamento fino al ripristino del valore basale o al ritorno ad un Grado ≤ 1 (≤ 3 volte l'ULN), poi riprendere la terapia alla dose ridotta (vedere Tabella 1).
ALT o AST aumentate 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 fino al recupero di una bradicardia di Grado ≤ 1 (asintomatica) o ad una frequenza cardiaca ≥ 60 bpm. Valutare i farmaci concomitanti noti per 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 e non 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 rischiose per la vita, indicato un 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>In caso di ricomparsa dell'evento, interrompere definitivamente il trattamento.</p>

Grado CTCAE	Trattamento con Alecensa
Aumento dei livelli di CPK > 5 volte l'ULN	Sospendere temporaneamente il trattamento fino al recupero del valore basale o ad un valore $\leq 2,5$ volte l'ULN, poi riprendere la terapia alla stessa dose.
CPK aumentata > 10 volte l'ULN o CPK aumentata > 5 volte l'ULN per la seconda volta	Sospendere temporaneamente il trattamento fino al recupero del valore basale o ad un valore $\leq 2,5$ volte l'ULN, poi riprendere la terapia alla dose ridotta (vedere Tabella 1).
Anemia emolitica con livelli di emoglobina < 10 g/dL (Grado ≥ 2)	Sospendere temporaneamente il trattamento fino a risoluzione dell'evento, quindi riprendere la terapia alla dose ridotta (vedere Tabella 1).

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; CPK = creatinofosfochinasi; 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 preesistente compromissione epatica, da lieve (Child-Pugh A) a moderata (Child-Pugh B), non è necessario effettuare alcuna correzione della dose iniziale. I pazienti con preesistente compromissione epatica severa (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 appropriato monitoraggio (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)

In pazienti anziani di età pari o superiore a 65 anni, i dati limitati su sicurezza ed efficacia di Alecensa non indicano la necessità di effettuare alcuna correzione della dose in tali soggetti (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati su pazienti di età superiore a 80 anni.

Popolazione pediatrica

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

Peso corporeo estremo (> 130 kg)

Sebbene 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 disciolte 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 sintomi respiratori indicativi di polmonite. Nei pazienti con diagnosi di ILD/polmonite, il trattamento con Alecensa deve essere sospeso immediatamente e deve essere definitivamente interrotto se non sono state individuate altre possibili cause di ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.2).

Epatotossicità

Nei pazienti arruolati negli studi clinici registrativi condotti con Alecensa, si sono osservati aumenti dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT) e di aspartato aminotransferasi (AST) superiori a più di 5 volte il limite superiore della norma (ULN), nonché aumenti dei livelli di bilirubina superiori a più di 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 segnalato che tre pazienti con aumento dei livelli di AST/ALT di Grado 3-4, hanno manifestato una lesione del fegato indotta dal medicinale. Nell'ambito degli studi clinici condotti con Alecensa, un paziente ha manifestato 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 e, in seguito, ogni 2 settimane, durante i primi 3 mesi di trattamento. Successivamente, poiché tali eventi possono verificarsi manifestarsi anche dopo tre mesi, il monitoraggio deve essere eseguito con cadenza periodica, con test più frequenti nei pazienti che sviluppano aumenti dei livelli di bilirubina e delle aminotransferasi epatiche. In Sulla base della severità della reazione avversa al da farmaco, il trattamento con Alecensa deve essere temporaneamente sospeso e ripreso ad un'alla dose ridotta o definitivamente interrotto definitivamente, come illustrato nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).

Mialgia severa e creatinfosfochinasi (CPK) aumentata

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 manifestati aumenti dei livelli di CPK, inclusi eventi di Grado 3 (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984), il tempo mediano per la comparsa dell'aumento dei livelli di CPK di Grado 3, è stato di 14 giorni.

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. Sulla base della severità dell'aumento dei livelli di CPK, il trattamento con Alecensa deve essere sospeso e successivamente ripreso alla stessa dose o con una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Bradycardia

Può manifestarsi bradicardia sintomatica associata all'uso di Alecensa (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 rischioso per la vita, i farmaci concomitanti noti per causare 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").

Anemia emolitica

In pazienti in trattamento con Alecensa, sono stati segnalati casi di anemia emolitica (vedere paragrafo 4.8). Qualora la concentrazione di emoglobina fosse inferiore a 10 g/dL e si sospettasse un'anemia emolitica, interrompere il trattamento con Alecensa e procedere con gli opportuni esami di laboratorio. Se l'anemia emolitica venisse confermata, dopo sua risoluzione, il trattamento con Alecensa andrà ripreso ad una dose ridotta, come illustrato nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).

Perforazione gastrointestinale

Sono stati segnalati casi di perforazione gastrointestinale, nei pazienti maggiormente a rischio (per es., anamnesi positiva per diverticolite, metastasi al 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 Alecensa. 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

È stata segnalata fotosensibilità ai raggi solari, in associazione alla somministrazione di Alecensa (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 4.5, 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

Sulla base dei 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 per il 40-50% del metabolismo epatico totale. *In vitro*, M4 ha mostrato una potenza ed un'attività simili contro ALK.

Induttori del CYP3A

Con una dose orale singola da 600 mg di alectinib, la co-somministrazione di dosi orali ripetute da 600 mg/die di rifampicina, un potente induttore del CYP3A, 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

Con una dose orale singola da 300 mg di alectinib, la co-somministrazione di dosi orali ripetute da 400 mg/BID di posaconazolo, un potente inibitore del CYP3A, 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 multiple 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., H_2 antagonisti o antiacidi), non è necessario effettuare alcuna correzione della dose.

Effetto dei trasportatori sulla distribuzione di alectinib

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

Effetti di alectinib su altri medicinali

Substrati del CYP

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

L'impiego di dosi multiple di 600 mg di alectinib 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 degli enzimi regolati dal recettore X del pregnano (PXR), oltre al CYP3A4, non può essere completamente escluso. L'efficacia dei contraccettivi orali somministrati in concomitanza, potrebbe risultare ridotta.

Substrati di P-gp

In vitro alectinib ed il suo principale metabolita attivo, M4, inibiscono il trasportatore di efflusso P-gp. Alectinib e M4 potrebbero quindi, potenzialmente, 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 della proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP)

In vitro alectinib e M4 inibiscono il trasportatore di efflusso BCRP. Alectinib e M4 potrebbero quindi, potenzialmente, 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione

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, durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di Alecensa, devono utilizzare metodi di contraccezione altamente efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gravidanza

I dati sull'uso di alectinib nelle donne in gravidanza sono limitati o assenti. Se somministrato ad una donna in gravidanza, alectinib, sulla base del suo meccanismo d'azione, potrebbe causare danni 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 e/o 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

Per valutare l'effetto di alectinib sulla fertilità, non sono stati condotti studi sugli animali. 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 o nell'usare macchinari, poiché i pazienti in terapia con Alecensa potrebbero manifestare bradicardia sintomatica (per es., sincope, capogiri, ipotensione) o disturbi della visione (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 ad uno 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 11,2 mesi. Nello studio BO28984 (ALEX; N = 152), la durata mediana dell'esposizione ad Alecensa è stata di 28,1 mesi, mentre la durata mediana dell'esposizione a crizotinib è stata di 10,8 mesi.

Le reazioni avverse al medicinale (ADR) più comuni ($\geq 20\%$) sono state stipsi, mialgia, edema, anemia, eruzione cutanea, bilirubina aumentata e nausea.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 elenca le ADR segnalate 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 all'immissione in commercio.

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

riportati in ordine decrescente di frequenza e di severità. All'interno di ciascuna classe di frequenza e di severità, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

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

Classificazione per sistemi e organi ADR (MedDRA)	Alecensa N = 405	
	Categoria di frequenza (tutti i gradi)	Categoria di frequenza (gradi 3-4)
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Anemia ¹⁾	Molto comune	Comune
Anemia emolitica ²⁾	Non comune	-*
Patologie del sistema nervoso		
Disgeusia ³⁾	Comune	Non comune
Patologie dell'occhio		
Disturbi della visione ⁴⁾	Molto comune	-*
Patologie cardiache		
Bradycardia ⁵⁾	Molto comune	-*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Malattia polmonare interstiziale/polmonite	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	Molto comune	Comune
Vomito	Molto comune	Non comune
Stipsi	Molto comune	Non comune
Nausea	Molto comune	Non comune
Stomatite ⁶⁾	Comune	-*
Patologie epatobiliari		
AST aumentata	Molto comune	Comune
ALT aumentata	Molto comune	Comune
Bilirubina aumentata ⁷⁾	Molto comune	Comune
Fosfatasi alcalina aumentata ⁸⁾	Comune	Non comune
Danno epatico da farmaci ⁹⁾	Non comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea ¹⁰⁾	Molto comune	Comune
Fotosensibilità	Comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Mialgia ¹¹⁾	Molto comune	Comune
Aumento dei livelli di creatinfosfochinasi nel sangue	Molto comune	Comune
Patologie renali e urinarie		
Danno renale acuto	Comune	Comune**
Creatininfosfochinasi ematica aumentata	Comune	Non comune**

Classificazione per sistemi e organi ADR (MedDRA)	Alecensa N = 405	
	Categoria di frequenza (tutti i gradi)	Categoria di frequenza (gradi 3-4)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Edema ¹²⁾	Molto comune	Comune
Esami diagnostici		
Peso aumentato	Molto comune	Non comune

* Non sono state osservate ADR di grado 3-4.

** Incluso un evento di Grado 5.

¹⁾ Inclusi casi di anemia ed emoglobina diminuita.

²⁾ Sono stati segnalati casi di anemia emolitica nel periodo successivo all'immissione in commercio e, nell'ambito degli studi clinici, sono stati segnalati due casi indicativi di anemia emolitica. Nel calcolo della frequenza sono stati inclusi i seguenti studi (N=716): NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 coorte A, YO29449.

³⁾ Inclusi casi di disgeusia, ipogeusia e disturbi del gusto.

⁴⁾ Inclusi casi di visione annebbiata, compromissione della visione, mosche volanti nel vitreo (miodesopsia), acuità visiva ridotta, astenopia, diplopia, fotofobia e fotopsia.

⁵⁾ Inclusi casi di bradicardia e bradicardia sinusale.

⁶⁾ Inclusi casi di stomatite e ulcerazione della bocca.

⁷⁾ Inclusi casi di aumento della bilirubina nel sangue, iperbilirubinemia, bilirubina coniugata aumentata e bilirubina ematica non coniugata aumentata.

⁸⁾ Fosfatasi alcalina aumentata è stato segnalato nel periodo successivo all'immissione in commercio e negli studi clinici registrativi di fase II e di fase III.

⁹⁾ Inclusi due pazienti con danno epatico da farmaci codificato secondo la terminologia MedDRA e un paziente nel quale sono state segnalate AST e ALT aumentate di Grado 4, che presentava danno epatico da farmaci documentato da biopsia del fegato.

¹⁰⁾ Inclusi casi di eruzione cutanea, eruzione maculo-papulosa, dermatite acneiforme, eritema, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea maculare e eruzione esfoliativa.

¹¹⁾ Inclusi casi di mialgia, dolore muscoloscheletrico e artralgia.

¹²⁾ Inclusi casi di edema periferico, edema, edema generalizzato, edema delle palpebre, edema periorbitale, edema della faccia ed edema localizzato.

Descrizione di reazioni avverse al medicinale selezionate

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

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 che invece, 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 AST/ALT aumentate, di Grado 3-4, presentavano un danno epatico da farmaci documentato da biopsia del fegato. Inoltre, un paziente ha manifestato un evento avverso di Grado 4 di danno epatico da farmaci. Due di questi casi hanno comportato l'interruzione del trattamento con Alecensa. Nei pazienti trattati con Alecensa, negli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984), sono state segnalate reazioni avverse di AST e ALT aumentate (rispettivamente, 17% e 16%). Questi eventi erano per la maggior parte di intensità di Grado 1 e 2, mentre eventi di Grado ≥ 3 di AST e ALT aumentate, sono stati segnalati, rispettivamente, nel 3,7% e nel 3,7% dei pazienti. Gli eventi si sono generalmente manifestati durante

i primi 3 mesi di trattamento, sono stati solitamente transitori e si sono risolti con la sospensione temporanea del trattamento con Alecensa (rispettivamente, per l'1,5% ed il 3,0% dei pazienti) o con la riduzione della dose (rispettivamente, per il 2,0% e l'1,5% 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, AST o ALT aumentate di Grado 3 o 4, sono stati osservate nel 5% dei pazienti trattati con Alecensa, contro il 16% e l'11% dei pazienti trattati con crizotinib.

Nell'ambito degli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984), nel 21% dei pazienti trattati con Alecensa, sono state segnalate reazioni avverse di bilirubina aumentata,. Questi eventi erano per la maggior parte di intensità di Grado 1 e 2, mentre eventi di Grado 3 sono stati segnalati 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 per la maggior parte con la modifica della dose. Nel 7,7% dei pazienti, la bilirubina aumentata ha comportato modifiche della dose, mentre nel 2,0% dei pazienti ha 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 3,9% dei pazienti trattati con Alecensa e nessun paziente tra quelli trattati con crizotinib.

Nell'ambito degli studi clinici, un paziente trattato con Alecensa ha manifestato 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 sulla base delle raccomandazioni illustrate nel paragrafo 4.2.

Bradycardia

Nell'ambito degli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984), nell'11% dei pazienti trattati con Alecensa, sono stati segnalati casi di bradicardia di Grado 1 o 2. Nessun paziente ha manifestato eventi di severità di Grado ≥ 3 . Sessantasei pazienti (18%) su 365 trattati con Alecensa, dopo somministrazione della dose hanno manifestato 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, dopo la somministrazione della dose, ha presentato valori di frequenza cardiaca inferiori a 50 bpm, contro il 21% dei pazienti trattati con crizotinib. I pazienti che sviluppano bradicardia sintomatica devono essere gestiti sulla base delle raccomandazioni illustrate nei paragrafi 4.2 e 4.4. Nessun caso di bradicardia ha comportato l'interruzione del trattamento con Alecensa.

Mialgia severa e creatinfosfochinasi (CPK) aumentata

Nell'ambito degli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984), nel 35% dei pazienti trattati con Alecensa sono stati segnalati casi di mialgia, inclusi eventi di mialgia (23% dei pazienti), dolore muscoloscheletrico (0,5% dei pazienti) e artralgia (19%). Gli eventi erano per la maggior parte di Grado 1 o 2 e quattro pazienti (1,0%) 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 48% dei 363 pazienti per i quali si disponeva di dati di laboratorio relativi a questo enzima. L'incidenza di CPK aumentata di Grado ≥ 3 è risultata pari al 4,2%. Il tempo mediano alla comparsa dell'aumento dei livelli di CPK di Grado ≥ 3 è stato di 14 giorni negli studi (NP28761, NP28673, BO28984). Nel 3,5% dei pazienti, è stato necessario apportare modifiche alla dose a causa della CPK aumentata; l'interruzione del trattamento con Alecensa non è avvenuta a causa della CPK aumentata. Nello studio clinico BO28984, è stata segnalata artralgia severa in un paziente (0,7%) del braccio alectinib e in due pazienti (1,3%) del braccio crizotinib. Nel 3,9% dei pazienti trattati con Alecensa e nel 3,3% dei pazienti trattati con crizotinib è stata segnalata CPK aumentata di Grado ≥ 3 .

Anemia emolitica

Nel periodo successivo all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di anemia emolitica con severità tra Grado 1 e Grado 3. Tra i 30 eventi con esito noto e con azione nota intrapresa con alectinib, la maggioranza dei casi (66,7%) si è risolta o era in via di risoluzione a seguito di una modifica della dose di alectinib; il 10,0% si è risolto senza alcuna modifica della dose. Nell'ambito dei seguenti studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984, MO29750, BO39694, BO29554 coorte A, YO29449), 2 pazienti su 716 trattati con Alecensa (0,3%) hanno manifestato eventi non seri, indicativi di anemia emolitica, di Grado 1. Uno di questi casi ha causato l'interruzione del trattamento con Alecensa. Negli studi clinici o successivamente all'immissione in commercio, non sono stati osservati casi di anemia emolitica di Grado 4 o di grado 5 (con esito fatale) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Eventi gastrointestinali

Le reazioni avverse gastrointestinali più comunemente segnalate sono state stipsi (38%), nausea (20%), diarrea (19%) e vomito (14%). Questi eventi erano per la maggior parte di intensità lieve o moderata; eventi di Grado 3 sono stati segnalati per diarrea (1,0%), nausea (0,5%), vomito (0,2%) e stipsi (0,2%). Questi eventi non hanno comportato l'interruzione del trattamento con Alecensa. Negli studi clinici (NP28761, NP28673, BO28984), il tempo mediano alla comparsa di eventi di stipsi, nausea, diarrea e/o vomito è risultato pari a 22 giorni. Dopo il primo mese di trattamento gli eventi sono diminuiti in termini di frequenza. Nello studio clinico di fase III BO28984, sono stati segnalati eventi di Grado 3 e 4 di nausea, diarrea e stipsi, ognuno in un paziente (0,7%) del braccio alectinib, e nel braccio crizotinib l'incidenza di eventi segnalati di Grado 3 e 4 di nausea, diarrea, e vomito è stata, rispettivamente, del 3,3%, del 2,0% e del 3,3%.

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: L01ED03.

Meccanismo d'azione

Alectinib è un inibitore potente e altamente selettivo dei recettori tirosin-chinasici ALK e dei recettori tirosin-chinasici RET (*REarranged during Transfection*). Nell'ambito degli studi preclinici, l'inibizione dell'attività tirosinchinasica di ALK ha comportato il blocco, a valle, delle vie di trasduzione del segnale, inclusi il trasduttore del segnale e l'attivatore della trascrizione 3 (STAT 3) e la fosfoinositide 3-chinasi (PI3K)/protein-chinasi B (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. *In vitro*, il principale metabolita di alectinib (M4) ha mostrato una potenza ed un'attività simili.

Sulla base dei 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

Cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) ALK-positivo

Pazienti non precedentemente trattati (naïve)

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 non precedentemente trattati (*naïve*). Prima della randomizzazione nello studio, in tutti i pazienti è stato necessario testare centralmente i campioni tissutali per la presenza di positività dell'espressione della proteina ALK, mediante immunistochimica Ventana anti-ALK (D5F3).

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

Per la randomizzazione, i fattori di stratificazione erano lo stato di salute di un paziente (*performance status* -PS-) secondo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (0/1 versus 2), l'etnia (asiatico versus non asiatico) e la presenza di metastasi al sistema nervoso centrale (SNC) al basale (sì versus no). L'obiettivo primario dello studio (*primary endpoint*) consisteva nel dimostrare la superiorità di Alecensa rispetto a crizotinib, in termini di sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival* -PFS-) valutata dallo sperimentatore secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors -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'obiettivo primario (*primary endpoint*) 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 periodo di osservazione (follow-up) (mesi)	17,6 (intervallo tra 0,3 e 27,0)	18,6 (intervallo tra 0,5 e 29,0)
Parametro primario di efficacia		
PFS (INV) Numero di pazienti con eventi N (%) Durata mediana (mesi) [IC al 95%]	102 (68%) 11,1 [9,1; 13,1]	62 (41%) NE [17,7; NE]
HR [IC al 95%] Valore di p <i>log-rank</i> stratificato		0,47 [0,34, 0,65] p < 0,0001
Parametri secondari di efficacia		
PFS (IRC)* Numero di pazienti con eventi N (%) Durata mediana (mesi) [IC al 95%]	92 (61%) 10,4 [7,7; 14,6]	63 (41%) 25,7 [19,9; NE]
HR [IC al 95%] Valore di p <i>log-rank</i> stratificato		0,50 [0,36; 0,70] p < 0,0001
Tempo alla progressione al SNC (IRC)*, ** Numero di pazienti con eventi N (%)	68 (45%)	18 (12%)
HR per causa specifica [IC al 95%] Valore di p test dei ranghi logaritmici (<i>log-rank</i>) stratificato		0,16 [0,10; 0,28] p < 0,0001
Incidenza di progressione cumulativa al SNC (IRC) a 12 mesi [IC al 95%]	41,4% [33,2; 49,4]	9,4% [5,4; 14,7]
ORR (INV)*, *** Pazienti che hanno risposto al trattamento N (%) [IC al 95%]	114 (75,5%) [67,8; 82,1]	126 (82,9%) [76,0; 88,5]
Sopravvivenza globale* Numero di pazienti con eventi N (%) Durata mediana (mesi) [IC al 95%]	40 (27%) NE [NE; NE]	35 (23%) NE [NE; NE]
HR [IC al 95%]		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]

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
ORR-SNC in pazienti con metastasi al SNC, misurabili al basale	N=22	N=21
Pazienti che hanno risposto al trattamento a livello del SNC N (%) [IC al 95%]	11 (50,0%) [28,2; 71,8]	17 (81,0%) [58,1; 94,6]
CR-SNC N (%)	1 (5%)	8 (38%)
DOR-SNC, mediana (mesi) [IC al 95%]	5,5 [2,1, 17,3]	17,3 [14,8, NE]
ORR-SNC in pazienti con metastasi al SNC, misurabili e non misurabili al basale (IRC)	N=58	N=64
Pazienti che hanno risposto al trattamento a livello del SNC N (%) [IC al 95%]	15 (25,9%) [15,3; 39,0]	38 (59,4%) [46,4; 71,5]
CR-SNC N (%)	5 (9%)	29 (45%)
DOR-SNC, mediana (mesi) [IC al 95%]	3,7 [3,2, 6,8]	NE [17,3, NE]

* Obiettivi secondari (*secondary endpoints*) importanti che rientrano nel processo di testing gerarchico.

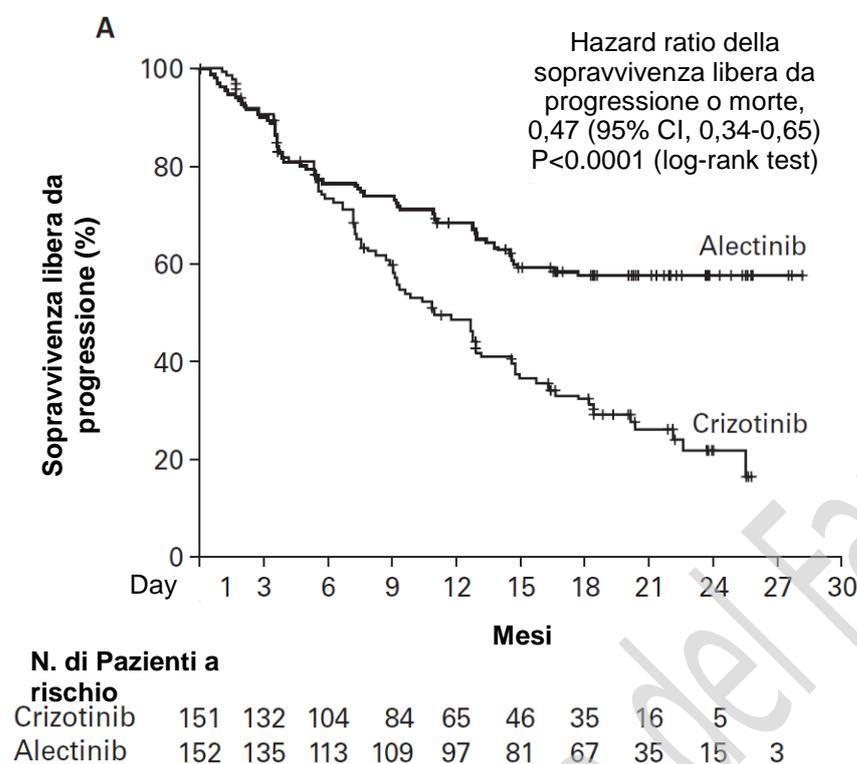
** Analisi dei rischi concorrenti di progressione al SNC, progressione sistemica e morte, quali eventi concorrenti.

*** 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 (*hazard ratio* (HR) = 0,40, intervallo di confidenza (IC) al 95%: 0,25-0,64, PFS mediana per Alecensa = non stimabile (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 Curva di Kaplan-Meier della PFS valutata dallo sperimentatore nello studio BO28984 (ALEX)



Pazienti pre-trattati con crizotinib

In pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo, pre-trattati con crizotinib, la sicurezza e l'efficacia di Alecensa 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'obiettivo primario (*primary endpoint*) dello studio era quello di valutare l'efficacia di Alecensa nella popolazione complessiva (con o senza precedente esposizione a trattamenti chemioterapici citotossici) attraverso il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate –ORR–*) definito dalla valutazione centralizzata di un comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee –IRC–*) secondo la versione 1.1 di RECIST. L'obiettivo co-primario (*co-primary endpoint*) era valutare nei pazienti con precedente esposizione a trattamenti chemioterapici citotossici, l'ORR misurato mediante valutazione centralizzata dell'IRC secondo i criteri RECIST 1.1. 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 complessiva 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 PS secondo ECOG, 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 pazienti 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'obiettivo primario (*primary endpoint*) era valutare l'efficacia di Alecensa, sulla base dell'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 complessiva in studio erano le seguenti: 84% caucasici, 8% asiatici, 55% donne ed età mediana 54 anni. La maggior parte dei pazienti non aveva anamnesi per tabagismo (62%). Al basale, l'89,7% e il 10,3% dei pazienti presentava un PS 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 obiettivi dello studio (*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 periodo di osservazione (<i>follow-up</i>) (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 Secondo i criteri IRC, 16 pazienti non presentavano malattia misurabile in condizioni basali e, pertanto, non sono stati inclusi nella popolazione valutabile per la risposta secondo l'IRC.

^b Secondo i criteri 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 coerenti tra i vari sottogruppi sulla base delle caratteristiche dei pazienti in condizioni basali, quali età, sesso, etnia, PS secondo ECOG, presenza di metastasi a carico del SNC e precedente impiego di chemioterapia, specialmente in considerazione dell'esiguo numero di pazienti in alcuni sottogruppi.

Tabella 6 Sintesi dell'analisi aggregata degli obiettivi (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

In pazienti con NSCLC ALK-positivo ed in soggetti sani, sono stati caratterizzati i parametri farmacocinetici per alectinib e il suo principale metabolita attivo (M4). Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, la media geometrica (coefficiente di variazione %) di C_{max} , C_{min} e $AUC_{0-12\text{ ore}}$, per alectinib, allo stato stazionario, 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 di C_{max} , C_{min} e $AUC_{0-12\text{ ore}}$, per M4, allo stato stazionario, 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 da 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 ad 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 con le proteine plasmatiche umane (> 99%), indipendente dalla concentrazione del principio attivo. Nei tests *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 endovenosa (EV) è stata di 475 l, dato indicativo di un'estesa distribuzione nei tessuti.

Sulla base dei 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 sul bilanciamento di massa umano hanno indicato che alectinib e M4 sono i principali componenti plasmatici circolanti, con il 76% della radioattività totale rilevata nel plasma. Allo stato stazionario, la media geometrica del rapporto metabolita/composto originario, è di 0,399.

In soggetti sani, è stato identificato, *in vitro* e nel plasma umano, un metabolita minore, M1b. 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. *In vitro*, a concentrazioni clinicamente rilevanti, alectinib non ha inibito OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 o OCT2.

Eliminazione

In soggetti sani, dopo somministrazione orale di una dose singola di alectinib radiomarcata con C^{14} , la maggior parte della radioattività è stata eliminata con le 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.

Sulla base di una 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 renale

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

Compromissione epatica

Considerando che alectinib viene principalmente metabolizzato nel fegato, è probabile che la compromissione 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 epatica lieve e con funzionalità epatica normale.

In soggetti con severa alterazione della funzionalità epatica (Child-Pugh C), a seguito della somministrazione di alectinib come singola dose orale da 300 mg, per alectinib la C_{max} è stata la stessa e l' AUC_{inf} è aumentata di 2,2 volte rispetto agli stessi parametri nei 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 sulla compromissione epatica includeva anche un gruppo con compromissione 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 compromissione epatica moderata con ridotta capacità metabolica.

Effetti di età, peso corporeo, etnia e sesso

Età, peso corporeo, etnia e 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 nell'intervallo 36,9-123 kg. Non vi sono dati disponibili sui pazienti di peso corporeo estremo (> 130 kg) (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità allo scopo di definire il potenziale carcinogeno di alectinib.

Mutagenicità

Sebbene alectinib non abbia dimostrato attività mutagena *in vitro*, nei tests di reversione di mutazione batterica (Ames) ha indotto, in un test citogenetico *in vitro* su cellule polmonari di criceto cinese (CHL), un lieve aumento numerico delle aberrazioni cromosomiche 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 alectinib 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, con esposizioni uguali o superiori, rispettivamente, di 2,6 e 0,5 volte l'esposizione clinica nell'uomo, misurata sulla base dell'area sotto la curva (AUC), alla dose raccomandata di 600 mg due volte al giorno.

Teratogenicità

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

Altro

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

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

Con esposizioni uguali o superiori del 10-60% dell'AUC della dose raccomandata nell'uomo, sono state osservate alterazioni della morfologia eritrocitaria. Con esposizioni uguali o superiori del 20-120% dell'AUC della dose raccomandata nell'uomo, è stata osservata, in entrambe le specie, l'estensione della zona proliferativa nella mucosa gastrointestinale (GI). Nei ratti e/o nelle scimmie, ad

esposizioni uguali o superiori del 20-30% dell'AUC della dose raccomandata nell'uomo, sono stati osservate fosfatasi alcalina (ALP) epatica e bilirubina diretta aumentate, nonché vacuolizzazione/degenerazione/necrosi dell'epitelio del dotto biliare ed ingrossamento/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 carnauba

Inchiostro per la stampa

Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Lacca di alluminio, carminio d'indaco (E132)
Cera carnauba
Gomma lacca bianca
Gliceril mono-oleato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 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: 15 luglio 2022

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.

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).