

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Retsevmo 40 mg harde capsules

Retsevmo 80 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Retsevmo 40 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 40 mg selpercatinib

Retsevmo 80 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 80 mg selpercatinib

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

Retsevmo 40 mg harde capsules

Grijze ondoorzichtige capsule, 6 x 18 mm (maat 2), met het opschrift “Lilly”, “3977” en “40 mg” in zwarte inkt.

Retsevmo 80 mg harde capsules

Blauwe ondoorzichtige capsule, 8 x 22 mm (maat 0), met het opschrift “Lilly”, “2980” en “80 mg” in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Retsevmo is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met:

- gevorderd *RET*-fusiepositief niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet eerder behandeld zijn met een *RET*-remmer.
- gevorderd *RET*-fusiepositief schildkliercarcinoom dat systemische therapie vereist na eerdere behandeling met sorafenib en/of lenvatinib.

Retsevmo is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met gevorderd *RET*-gemuteerd medullair schildkliercarcinoom (MTC).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Retsevmo moet worden gestart door en onder toezicht staan van een arts met ervaring in de oncologie.

Testen op RET

Voordat met de behandeling met Retsevmo wordt begonnen moet de aanwezigheid van een *RET*-genfusie (NSCLC en niet-medullair schildkliercarcinoom) of -mutatie (MTC) via een gevalideerde test worden bevestigd.

Dosering

De aanbevolen dosering Retsevmo, gebaseerd op het lichaamsgewicht, is:

- minder dan 50 kg: 120 mg tweemaal daags.
- 50 kg of meer: 160 mg tweemaal daags.

Als een patiënt braakt of een dosis mist, moet de patiënt worden geïnstrueerd om de volgende dosis op het volgende geplande moment in te nemen; er moet niet een extra dosis worden ingenomen.

De behandeling moet worden voortgezet tot aan ziekteprogressie of niet-verdraagbare toxiciteit.

De huidige dosering selpercatinib moet met 50% worden verminderd als tegelijkertijd een sterke CYP3A-remmer wordt toegediend. Als de CYP3A-remmer wordt gestopt moet de dosering selpercatinib worden verhoogd (na 3-5 keer de halfwaardetijd van de remmer) naar de dosering die werd genomen voordat met de remmer werd gestart.

Doseringsaanpassingen

Maatregelen om sommige bijwerkingen onder controle te brengen, kunnen onderbreking van de dosering en/of reductie van de dosering vereisen. Aanpassingen van de dosering voor Retsevmo zijn samengevat in tabel 1 en tabel 2.

Tabel 1 Aanbevolen doseringsaanpassingen voor Retsevmo ten gevolge van bijwerkingen en gebaseerd op lichaamsgewicht

Doseringsaanpassing	Volwassenen en adolescenten ≥ 50 kg	Volwassenen en adolescenten < 50 kg
Startdosering	160 mg oraal tweemaal daags	120 mg oraal tweemaal daags
Eerste doseringsreductie	120 mg oraal tweemaal daags	80 mg oraal tweemaal daags
Tweede doseringsreductie	80 mg oraal tweemaal daags	40 mg oraal tweemaal daags
Derde doseringsreductie	40 mg oraal tweemaal daags	Niet van toepassing

Tabel 2 Aanbevolen doseringsaanpassingen ten gevolge van bijwerkingen

Bijwerking		Doseringsaanpassing
Verhoogd ALAT of ASAT	Graad 3 of graad 4	• Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar baseline (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Hervat met een dosering 2 niveaus lager. • Als na ten minste 2 weken selpercatinib wordt verdragen zonder terugkerende verhoogde ALAT of ASAT, verhoog de dosering met 1 doseringsniveau. • Als selpercatinib gedurende ten minste 4 weken wordt verdragen zonder terugkeer, verhoog de dosering naar de dosering vóórdat de graad 3 of 4 verhoging van ASAT of ALAT intrad. • Stop permanent met selpercatinib als ondanks verandering van de dosering, de graad 3 of 4 verhoging van ASAT of ALAT terugkeert.
Overgevoeligheid	Alle graden	• Stel de volgende dosis uit tot de toxiciteit afneemt en start met corticosteroïden in een dosering van 1 mg/kg (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Hervat selpercatinib met een dosering van 40 mg tweemaal daags onder voortzetting van de behandeling met steroïden. Stop met selpercatinib als de overgevoeligheid terugkomt. • Als na ten minste 7 dagen selpercatinib wordt verdragen zonder terugkerende overgevoeligheid, verhoog de dosering dan geleidelijk met 1 niveau per week tot aan de dosering vóórdat de overgevoeligheid intrad. Bouw de dosering met steroïden af als selpercatinib in de uiteindelijke dosering ten minste 7 dagen is verdragen.
Verlenging QT-interval	Graad 3	• Stel de volgende dosis uit bij een QTcF-interval > 500 ms totdat de QTcF terugkeert naar < 470 ms of baseline (zie rubriek 4.4). • Hervat de behandeling met selpercatinib met de eerstvolgende lagere dosering.
	Graad 4	• Stop permanent met selpercatinib als na 2 doseringsreducties de QT-verlenging niet onder controle te krijgen is of als de patiënt klachten of verschijnselen van ernstige aritmie heeft.

Hypertensie	Graad 3	• De bloeddruk van de patiënt moet onder controle zijn voordat met de behandeling wordt gestart. • De volgende dosis selpercatinib moet bij klinisch relevante hypertensie tijdelijk worden uitgesteld totdat deze onder controle is met anti-hypertensieve therapie. Indien klinisch aangewezen moet de dosering worden hervat met de eerstvolgende lagere dosis (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
	Graad 4	• Selpercatinib moet permanent worden gestopt als de medisch relevante hypertensie niet onder controle kan worden gebracht.
Hemorragische voorvallen	Graad 3 of graad 4	• Selpercatinib moet worden opgeschort tot aan herstel naar baseline. • Stop met selpercatinib bij ernstige of levensbedreigende hemorragische voorvallen.
Andere bijwerkingen	Graad 3 of graad 4	• Selpercatinib moet worden opgeschort tot aan herstel naar baseline. • Stop met selpercatinib bij ernstige of levensbedreigende voorvallen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Aanpassing van de dosering op basis van leeftijd is niet vereist (zie rubriek 5.2).

Er zijn in het geheel geen verschillen waargenomen in bijwerkingen die tijdens de behandeling naar voren kwamen of de werkzaamheid van selpercatinib tussen patiënten ≥ 65 jaar en jongere patiënten.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten ≥ 75 jaar.

Nierfunctiestoornis

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens bij patiënten met terminaal nierfalen of bij patiënten die worden gedialyseerd (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Het is belangrijk om patiënten met een leverfunctiestoornis nauwgezet te volgen. Aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) moeten met 80 mg tweemaal daags worden gedoseerd (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Retsevmo mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met RET-fusiepositief NSCLC of schildkliercarcinoom. Retsevmo is bedoeld voor gebruik vanaf de leeftijd van 12 jaar voor de behandeling van patiënten met RET-gemuteerd MTC (zie rubriek 5.1). Bij RET-gemuteerd MTC zijn er zeer beperkte gegevens beschikbaar bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar. Patiënten moeten worden gedoseerd op basis van het lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2). Op basis van gegevens uit een preklinische studie (zie rubriek 5.3) moeten bij adolescente patiënten open groeischijven gemonitord worden. Het onderbreken of het staken van de behandeling moet worden overwogen op basis van de ernst van eventuele groeischijf afwijkingen en een individuele risico-batenanalyse.

Wijze van toediening

Retsevmo is voor oraal gebruik.

De capsules moeten in zijn geheel worden doorgeslikt (patiënten moeten de capsule niet openen, vermalen of kauwen voordat hij wordt doorgeslikt) en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Patiënten moeten de doses elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip innemen.

Retsevmo moet tijdens de maaltijd worden ingenomen als tegelijkertijd een protonpompremmer wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

Retsevmo moet 2 uur voor of 10 uur na H₂-receptorantagonisten worden toegediend (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verhoogd alanineaminotransferase (ALAT)/ aspartaataminotransferase (ASAT)

Verhoogd ALAT graad ≥ 3 en verhoogd ASAT graad ≥ 3 zijn gemeld bij patiënten die selpercatinib kregen (zie rubriek 4.8). ALAT en ASAT moeten worden gevolgd voordat met de therapie met selpercatinib wordt gestart, elke 2 weken gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling, maandelijks gedurende de volgende 3 maanden, of anders zoals klinisch aangewezen. Gebaseerd op de mate van verhogingen van ALAT of ASAT kan aanpassing van de dosering van selpercatinib vereist zijn (zie rubriek 4.2).

Hypertensie

Hypertensie is gemeld bij patiënten die selpercatinib kregen (zie rubriek 4.8). De bloeddruk van de patiënt moet onder controle zijn voordat met de therapie met selpercatinib wordt gestart. De bloeddruk moet worden gevolgd gedurende de behandeling en behandeld worden met standaard antihypertensieve therapie, zoals benodigd. Gebaseerd op de mate van bloeddrukverhoging kan een aanpassing van de dosering van selpercatinib vereist zijn (zie rubriek 4.2). Er moet permanent met selpercatinib worden gestopt als medisch relevante hypertensie niet onder controle kan worden gebracht met antihypertensieve therapie.

Verlenging QT-interval

Verlenging van het QT-interval is gemeld bij patiënten die selpercatinib kregen (zie rubriek 5.1). Selpercatinib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen zoals congenitaal lang-QT-syndroom of verworven lang-QT-syndroom of andere klinische aandoeningen die predisponeren voor aritmieën. Patiënten moeten een QTcF-interval ≤ 470 ms hebben en serumelektrolyten binnen de normale bandbreedte voordat met de behandeling met selpercatinib wordt gestart. Het elektrocardiogram en serumelektrolyten moeten worden gevolgd bij alle patiënten na week 1 van de behandeling met selpercatinib, ten minste maandelijks gedurende de eerste 6 maanden of anders zoals klinisch aangewezen, waarbij de frequentie wordt bijgesteld op basis van risicofactoren als diarree, braken en/of misselijkheid. Hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie moeten voordat met selpercatinib wordt gestart en gedurende de behandeling worden gecorrigeerd. Monitor het QT-interval met behulp van ECG's frequenter bij patiënten die gelijktijdig een behandeling nodig hebben waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengt. Onderbreken of aanpassen van de dosering selpercatinib kan vereist zijn (zie rubriek 4.2).

Sterke CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-inductoren moet worden vermeden vanwege het risico op verminderde werkzaamheid van selpercatinib (zie rubriek 4.5).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/Anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandeling en tot en met ten minste 1 week na de laatste dosis selpercatinib zeer effectieve anticonceptie gebruiken. Mannen met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandeling en tot en met ten minste 1 week na de laatste dosis selpercatinib effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

Vruchtbaarheid

Gebaseerd op niet-klinische veiligheidsgegevens kan de vruchtbaarheid van de man en de vrouw worden aangetast door behandeling met Retsevmo (zie rubrieken 4.6 en 5.3). Zowel de man als de vrouw moeten vóór de behandeling advies inwinnen over het behoud van de vruchtbaarheid.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid is gemeld bij patiënten die selpercatinib kregen, waarbij het merendeel van de waargenomen voorvallen optrad bij patiënten met NSCLC die eerder werden behandeld met anti-PD-1/PD-L1-immunotherapie (zie rubriek 4.8). De klachten en verschijnselen van overgevoeligheid omvatten koorts, huiduitslag en gewrichts- of spierpijn met gelijktijdige daling van het aantal bloedplaatjes of verhoogde aminotransferasen.

Stel de volgende dosis selpercatinib uit als overgevoeligheid optreedt en start met een behandeling met steroïden. Gebaseerd op de graad van de overgevoeligheidsreacties kan aanpassing van de dosering van selpercatinib vereist zijn (zie rubriek 4.2). Er moet worden doorgegaan met steroïden totdat de beoogde dosering is bereikt, waarna deze kunnen worden afgebouwd. Er moet permanent met selpercatinib worden gestopt als de overgevoeligheid terugkomt.

Bloedingen

Ernstige hemorragische voorvallen, waaronder gevallen van fatale bloedingen, zijn gemeld bij patiënten die selpercatinib kregen (zie rubriek 4.8).

Er moet permanent met selpercatinib worden gestopt bij patiënten met een ernstige of levensbedreigende bloeding (zie rubriek 4.2).

Tumorlyssyndroom (TLS)

Er zijn gevallen van TLS waargenomen bij patiënten die met selpercatinib werden behandeld. Risicofactoren voor TLS zijn onder meer een hoge tumorlast, reeds bestaande chronische nierinsufficiëntie, oligurie, dehydratie, hypotensie en zure urine. Deze patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd en behandeld zoals klinisch geïndiceerd, en geschikte profylaxe, waaronder hydratatie, moet worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van selpercatinib

Het metabolisme van selpercatinib verloopt via CYP3A4. Hierdoor kunnen geneesmiddelen die de CYP3A4-enzymactiviteit beïnvloeden de farmacokinetiek van selpercatinib veranderen.

In vitro is selpercatinib een substraat voor het P-glycoproteïne (P-gp) en het Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Deze transporters lijken echter de absorptie na orale inname van selpercatinib niet te limiteren aangezien de biologische beschikbaarheid na orale inname 73% is en de blootstelling

minimaal toegenomen was na gelijktijdige toediening van de P-gp-remmer rifampicine (toename van ongeveer 6,5% en 19% van respectievelijk de AUC_{0-24} en C_{max} van selpercatinib).

Middelen die de plasmaconcentraties van selpercatinib kunnen verhogen

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 160 mg selpercatinib met itraconazol, een sterke CYP3A-remmer, verhoogde de C_{max} en AUC van selpercatinib met 30% respectievelijk 130%, in vergelijking met selpercatinib alleen. Als sterke CYP3A- en/of P-gp-remmers, waaronder maar niet beperkt tot ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromycine, posaconazol en nefazodon, gelijktijdig moeten worden toegediend, moet de dosis selpercatinib worden verminderd (zie rubriek 4.2).

Middelen die de plasmaconcentraties van selpercatinib kunnen verlagen

Gelijktijdige toediening van rifampicine, een sterke CYP3A4-inductor, resulteerde in een afname van ongeveer 87% en 70% van respectievelijk de AUC en C_{max} , in vergelijking met selpercatinib alleen. Daardoor moet gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren, waaronder maar niet beperkt tot carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), worden vermeden.

Effecten van selpercatinib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen (toename van de plasmaconcentratie)

Gevoelige CYP2C8-substraten

Selpercatinib verhoogde de C_{max} en AUC van repaglinide (een substraat voor CYP2C8) met respectievelijk ongeveer 91% en 188%. Om die reden moet gelijktijdige toediening met gevoelige CYP2C8-substraten (bijv. odiaquine, cerivastatine, enzalutamide, paclitaxel, repaglinide, torasemide, sorafenib, rosiglitazon, buprenorfine, selexipag, dasabuvir en montelukast) worden vermeden.

Gevoelige CYP3A4-substraten

Selpercatinib verhoogde de C_{max} en AUC van midazolam (een substraat voor CYP3A4) met respectievelijk ongeveer 39% en 54%. Om die reden moet gelijktijdige toediening met gevoelige CYP3A4-substraten (bijv. alfentanil, avanafil, buspiron, conivaptan, darifenacine, darunavir, ebastine, lomitapide, lovastatine, midazolam, naloxegol, nisoldipine, saquinavir, simvastatine, tipranavir, triazolam, vardenafil) worden vermeden.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die de pH in de maag beïnvloeden

De oplosbaarheid van selpercatinib is afhankelijk van de pH, met verminderde oplosbaarheid bij een hogere pH. Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van selpercatinib waargenomen na gelijktijdige toediening met een veelvoud van dagelijkse doses ranitidine (een H_2 -receptorantagonist), gegeven 2 uur na de dosis selpercatinib.

Gelijktijdige toediening met protonpompremmers

Gelijktijdige toediening met een veelvoud van dagelijkse doses omeprazol (een protonpompremmer) verlaagde de AUC_{0-INF} en C_{max} van selpercatinib bij nuchtere inname. Gelijktijdige toediening met een veelvoud van dagelijkse doses omeprazol veranderde de AUC_{0-INF} en C_{max} van selpercatinib niet significant als Retsevmu werd toegediend met voedsel.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die substraten zijn voor transporters.

Selpercatinib remt het renale transporteiwit *multidrug and toxin extrusion protein 1* (MATE1). *In vivo* kunnen interacties optreden tussen selpercatinib en klinisch relevante substraten van MATE1, zoals creatinine (zie rubriek 5.2).

Selpercatinib is *in vitro* een remmer van P-gp en BCRP.

Voorzichtigheid moet in acht worden genomen als een P-gp-substraat (bijv. fexofenadine, dabigatranetexilaat, digoxine, colchicine, saxagliptine) wordt gebruikt (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/Anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandeling en tot en met ten minste 1 week na de laatste dosis selpercatinib zeer effectieve anticonceptie gebruiken. Mannen met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandeling en tot en met ten minste 1 week na de laatste dosis selpercatinib effectieve anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van selpercatinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Retsevmo wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Het middel mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of selpercatinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Retsevmo en tot en met ten minste 1 week na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar over het effect van selpercatinib op de vruchtbaarheid. Gebaseerd op bevindingen in dierstudies kan de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid worden aangetast door de behandeling met Retsevmo (zie rubriek 5.3). Zowel de man als de vrouw moeten vóór de behandeling advies inwinnen over het behoud van de vruchtbaarheid.

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

Retsevmo kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten tijdens de behandeling met Retsevmo vermoeid of duizelig worden, moeten zij worden geadviseerd voorzichtigheid te betrachten als zij een voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen zijn abdominale pijn (2,5%), overgevoeligheid (2,0%), diarree (1,9%), verhoogd ALAT (1,5%) en verhoogd ASAT (1,5%).

Permanente stopzetting van Retsevmo vanwege bijwerkingen die naar voren kwamen, ongeacht toekenning, trad op bij 8,0% van de patiënten. Bijwerkingen die leidden tot permanente stopzetting (2 of meer patiënten) omvatten verhoogd ALAT (0,6%), vermoeidheid (0,6%), verhoogd ASAT (0,5%), overgevoeligheid (0,3%) en trombocytopenie (0,3%).

Tabel met lijst van bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen bij de 796 patiënten die met selpercatinib werden behandeld, worden getoond in tabel 3.

Bijwerkingen zijn geclassificeerd als MedDRA-voorkeursterm volgens systeem/orgaanklasse.

De bijbehorende frequentie categorie voor elke bijwerking is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen opgenomen in volgorde van afnemende ernst. De mediane behandelperiode met selpercatinib was 21,3 maanden.

Tabel 3 Bijwerkingen bij patiënten die selpercatinib als enige middel kregen (LIBRETTO-001)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Selpercatinib (N=796)	
		Toxiciteit alle graden (%)	Toxiciteit graad 3, 4 (%)
Immuunsysteem-aandoeningen ^a	<i>vaak</i> overgevoeligheid ^c	5,9	1,9*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>zeer vaak</i> verminderde eetlust	18,8	0,4*
Zenuwstelsel-aandoeningen	<i>zeer vaak</i> hoofdpijn ^d	27,6	1,4*
	duizeligheid ^e	19,1	0,3*
Hartaandoeningen	<i>zeer vaak</i> elektrocardiogram QT verlengd ^f	21,1	4,8*
Bloedvataandoeningen	<i>zeer vaak</i> hypertensie ^g	41,0	19,7
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	<i>zeer vaak</i> abdominale pijn ^h	33,7	2,5*
	diarree ⁱ	47,0	5,0*
	nausea	31,2	1,1*
	braken	22,4	1,8*
	constipatie	32,8	0,8*
	droge mond ^j	43,2	0
Huid- en onderhuid-aandoeningen	<i>zeer vaak</i> rash ^k	32,8	0,6*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>zeer vaak</i> pyrexie	17,0	0,1*
	vermoeidheid ^l	45,9	3,1*
	oedeem ^m	48,5	0,8*
Onderzoeken ^b	<i>zeer vaak</i> ASAT verhoogd	58,9	10,6
	ALAT verhoogd	55,5	11,8
	plaatjes verlaagd	37,4	3,2
	lymfocytentelling verlaagd	51,8	19,5
	magnesium verlaagd	32,9	0,6
	creatinine verhoogd	47,3	2,4
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	<i>zeer vaak</i> hemorragie ⁿ	22,0	2,6

* Bevat alleen een graad 3 bijwerking.

^a Overgevoeligheidsreacties werden gekenmerkt door een maculopapuleuze huiduitslag vaak voorafgegaan door koorts met hiermee geassocieerde gewrichtspijnen/spierpijnen tijdens de eerste behandelcyclus van de patiënt (gewoonlijk tussen dag 7-21)

- ^b Gebaseerd op laboratoriumbepalingen. Het percentage wordt berekend op basis van het aantal patiënten met een baselinebeoordeling en ten minste één post-baselinebeoordeling als de noemer, namelijk 765 voor afname van het aantal lymfocyten, 787 voor afname van magnesium en 791 voor de overige.
- ^c Overgevoeligheid omvat overgevoeligheid voor geneesmiddelen en overgevoeligheid.
- ^d Hoofdpijn omvat hoofdpijn, sinushoofdpijn en spanningshoofdpijn.
- ^e Duizeligheid omvat duizeligheid, vertigo, presyncope en posturale duizeligheid.
- ^f Elektrocardiogram QT verlengd omvat elektrocardiogram QT verlengd en elektrocardiogram afwijkend QT-interval.
- ^g Hypertensie omvat hypertensie en verhoogde bloeddruk.
- ^h Abdominale pijn omvat abdominale pijn, abdominale pijn in de bovenbuik, buikklachten, abdominale pijn in de onderbuik en gastro-intestinale pijn.
- ⁱ Diarree omvat diarree, anale incontinentie, aandrang tot ontlasting, frequente stoelgang en gastro-intestinale hypermotiliteit.
- ^j Droge mond omvat droge mond en droog slijmvlies.
- ^k Rash omvat uitslag, maculopapuleuze huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculaire huiduitslag, jeukende huiduitslag, papuleuze huiduitslag, morbilliforme huiduitslag.
- ^l Vermoeidheid omvat vermoeidheid, asthenie en malaise.
- ^m Oedeem omvat perifeer oedeem, gezichtsoedeem, periorbitaal oedeem, zwelling van het gezicht, perifere zwelling, gelokaliseerd oedeem, ooglid-oedeem, oogzwelling, lymfoedeem, orbitaal oedeem, oog-oedeem, oedeem, zwelling, scrotum-oedeem en zwelling van het scrotum.
- ⁿ Hemorragie omvat epistaxis, hematurie, bloeduitstorting, hemoptoë, rectale bloeding, hematochezie, ecchymose, petechiën, vaginale bloeding, bloed in de urine, maagbloeding, traumatisch hematoom, hersenbloeding, gingivale bloeding, mondbloeding, purpura, bloedblaar, intracraniale bloeding, spontaan hematoom, subarachnoidale bloeding, subdurale bloeding, buikwandhematoom, anale bloeding, bloedblaren in de mond, conjunctivale bloeding, gedissemineerde intravasculaire stolling, intestinale divertikelbloeding, oogbloeding, gastro-intestinale bloeding, hematemeses, hemorragie, subcutane bloeding, hersenbloeding, bloedende hemorroiden, leverhematoom, leverbloeding, intra-abdominale bloeding, larynxbloeding, lage gastro-intestinale bloeding, melaena, occult bloed positief, bekkenhematoom, periorbitaal hematoom, periorbitale bloeding, faryngeale bloeding, postprocedurele bloeding, postmenopauzale bloeding, longcontusie, retinale bloeding, retroperitoneaal hematoom, sclerale bloeding, huidbloeding, bovenste gastro-intestinale bloeding, baarmoederbloeding en hematoom op de punctieplaats.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Stijgingen van aminotransferase (verhoogd ASAT / ALAT)

Gebaseerd op laboratoriumbepalingen zijn stijgingen van ALAT en ASAT gemeld bij respectievelijk 55,5% en 58,9% van de patiënten. Graad 3 of 4 verhogingen van ALAT of ASAT zijn gemeld bij respectievelijk 11,8% en 10,6% van de patiënten.

De mediane tijd tot intrede was: verhoogd ASAT 4,3 weken (spreiding: 0,7; 151,7), verhoogd ALAT 4,3 weken (spreiding: 0,9; 144,0).

Aanpassing van de dosering wordt aanbevolen bij patiënten die een graad 3 of 4 verhoging van ALAT of ASAT ontwikkelen (zie rubriek 4.2).

Verlenging QT-interval

Bij de 792 patiënten die een ECG hadden, liet beoordeling van de data zien dat 7,3% van de patiënten een maximale post-baseline QTcF-waarde van > 500 msec had en 19,8% van de patiënten had een maximale toename van > 60 msec van QTcF-intervallen t.o.v. baseline. Op het moment van de laatste post-baselinemeting werd bij 2,1% van de patiënten een toename van de QTc-waarde van > 60 msec gemeld.

Er zijn geen meldingen van torsade de pointes, plotselinge dood, ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren of ventrikelflutter die gerelateerd waren aan selpercatinib. Er stopten geen patiënten met de behandeling vanwege verlenging van het QT-interval.

Onderbreken of aanpassen van de dosering selpercatinib kan vereist zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Hypertensie

Bij de 793 patiënten bij wie de bloeddruk gemeten werd, was de mediane maximale stijging van de systolische druk vanaf baseline 31 mmHg (spreiding: -12, +96). Slechts 10,8% van de patiënten behield hun baselinegraad tijdens de behandeling, 42,2% had een verschuiving naar boven van

1 graad, 37,1% van 2 graden en 9,3% van 3 graden. De tijdens de behandeling optredende bijwerking hypertensie werd gemeld bij 43,9% van de patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie (28,2% met graad 3, 4) en bij 38,8% van de patiënten zonder voorgeschiedenis van hypertensie (13,7% met graad 3, 4).

Over het geheel trad bij in totaal 19,6% graad 3 hypertensie op (gedefinieerd als een maximale systolische druk hoger dan 160 mmHg) tijdens de behandeling. Tijdens de behandeling optredende graad 4 hypertensie werd gemeld bij 0,1% van de patiënten. De resultaten van de diastolische druk waren vergelijkbaar, maar de stijgingen waren minder groot.

Eén patiënt moest permanent stoppen met de behandeling als gevolg van hypertensie. Aanpassing van de dosering wordt aanbevolen bij patiënten die hypertensie ontwikkelen (zie rubriek 4.2).

Selpercatinib moet permanent worden stopgezet als medisch relevante hypertensie niet onder controle kan worden gebracht met antihypertensieve therapie (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheid

Klachten en verschijnselen van overgevoeligheid omvatten koorts, huiduitslag en gewrichtspijn of spierpijn met gelijktijdige daling van het aantal bloedplaatjes of verhoogde aminotransferasen.

In de LIBRETTO-001-studie ontving 24,7% (197/796) van de patiënten die behandeld werden met selpercatinib voorafgaand aan een behandeling met anti-PD-1/PD-L1-immunotherapie. Overgevoeligheid trad op bij in totaal 5,9% (47/796) van de patiënten die selpercatinib kregen, waaronder overgevoeligheid graad 3 bij 1,9% (15/796) van de patiënten.

Van de 47 patiënten met overgevoeligheid had 55,3% (26/47) NSCLC en een eerdere behandeling met anti-PD-1/PD-L1-immunotherapie ondergaan.

Graad 3 overgevoeligheid kwam voor bij 3,6% (7/197) van de patiënten die eerder werden behandeld met anti-PD-1/PD-L1-immunotherapie.

De mediane tijd van intrede was 1,9 weken (spreiding: 0,7 tot 112,1 weken): 1,7 weken bij patiënten met een eerdere behandeling met anti-PD-1/PD-L1-immunotherapie en 4,4 weken bij patiënten die anti-PD-1/PD-L1-immunotherapie-naïef waren.

Onderbreken of aanpassen van de dosering van Retsevmo kan vereist zijn (zie rubriek 4.2).

Bloedingen

Voorvallen van bloedingen graad ≥ 3 kwamen voor bij 3,1% van de patiënten behandeld met selpercatinib, daarbij inbegrepen 4 patiënten (0,5%) met fatale voorvallen van bloedingen, twee gevallen van cerebrale bloeding, één geval van bloeding op de plaats van een tracheotomie en één geval van hemoptoe. De mediane tijd tot het intreden was 24,3 weken (spreiding: 0,1 weken tot 147,6 weken). Er moet permanent met selpercatinib worden gestopt bij patiënten met een ernstige of levensbedreigende hemorragie (zie rubriek 4.2)

Additionele informatie over bijzondere patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

Er waren 3 patiënten < 18 jaar (spreiding: 15-17) in LIBRETTO-001. De veiligheid van selpercatinib bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld.

Ouderen

24,4% van de patiënten die selpercatinib kregen was ≥ 65 -74 jaar, 8,3% had een leeftijd van 75-84 jaar en 1,0% was ≥ 85 jaar. De frequentie van ernstige bijwerkingen die zijn gemeld was hoger bij patiënten ≥ 65 -74 jaar (51,5%), 75-84 jaar (56,1%) en ≥ 85 jaar (100,0%) dan bij patiënten < 65 jaar (39,4%).

De frequentie van bijwerkingen die leidde tot stopzetting van selpercatinib was hoger bij patiënten ≥ 65 -74 jaar (7,2%), 75-84 jaar (18,2%) en ≥ 85 jaar (25,0%) dan bij patiënten < 65 jaar (6,8%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De symptomen na overdosering zijn niet vastgesteld. In het geval van een vermoede overdosering moet ondersteunende zorg worden geboden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oncolytica en immunomodulantia, oncolytica, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EX22.

Werkingsmechanisme

Selpercatinib is een remmer van de rearranged during transfection (*RET*)-receptor tyrosinekinase. Selpercatinib remde het wild-type *RET* en een veelvoud van zowel *RET*-gemuteerde isoformen als *VEGFR1* en *VEGFR3* met *IC50*-waardes die uiteenliepen van 0,92 nM tot 67,8 nM. In andere enzymtesten remde selpercatinib eveneens *FGFR 1*, *2* en *3* bij hogere concentraties dan die nog klinisch haalbaar waren. In een bindingsassay met een concentratie van 1 µM selpercatinib werd een significante bindingsactiviteit (> 50%) van de antagonist waargenomen voor de 5-HT (serotonine)-transporter (70,2% antagonist) en α2C-adrenoreceptor (51,7% antagonist). Bij de werkzame dosering selpercatinib is de concentratie van 1 µM ongeveer 7 keer hoger dan de maximale ongebonden plasmaconcentratie van selpercatinib.

Bepaalde puntmutaties in *RET* of chromosomale herschikkingen waarbij in-frame fusies van *RET* met verschillende partners betrokken zijn, kunnen resulteren in constitutief geactiveerde chimere *RET*-fusie-eiwitten die kunnen optreden als oncogene drivers die celproliferatie van tumorcellijnen kunnen bevorderen. In tumormodellen *in vitro* en *in vivo* liet selpercatinib antitumoractiviteit zien in cellen die constitutieve activatie van het *RET*-eiwit herbergen, voortgekomen uit genfusies en -mutaties, waaronder *CCDC6-RET*, *KIF5B-RET*, *RET V804M* en *RET M918T*. Ook liet selpercatinib antitumoractiviteit zien bij muizen waar intracranieel een *RET*-fusiepositieve tumor, afkomstig van een patiënt, was geïmplant.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

In een grondige QT-studie met positieve controle bij 32 gezonde proefpersonen werd geen grote verandering (d.w.z. > 20 ms) in het QTcF-interval waargenomen bij concentraties selpercatinib vergelijkbaar met die waargenomen bij een therapeutisch doseringsschema. Een blootstelling-respons-analyse gaf aan dat suprathérapeutische concentraties kunnen leiden tot een stijging van QTc > 20 ms. Bij patiënten die selpercatinib kregen is verlenging van het QT-interval gemeld. Om die reden kan bij patiënten onderbreking of aanpassing van de dosering vereist zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Retsevmo is onderzocht bij volwassen patiënten met gevorderd *RET*-fusiepositief NSCLC en gevorderd *RET*-fusiepositief schildkliercarcinoom en bij volwassen en adolescente patiënten met *RET*-gemuteerd MTC die waren geïnccludeerd in een fase-1/2, multicenter, open-label, eenarmige klinische studie: studie LIBRETTO-001. Deze studie bestond uit 2 delen: fase 1 (dosisescalatie) en fase 2 (uitbreiding van de dosis). De primaire doelstelling van het fase 1-deel was het vaststellen van de aanbevolen dosering selpercatinib voor het fase 2-deel. De primaire doelstelling van het fase 2-deel was het onderzoeken van de antitumoractiviteit van selpercatinib om de ORR te kunnen bepalen, zoals beoordeeld door de onafhankelijke toetsingscommissie. Patiënten met meetbare of niet-meetbare ziekte volgens RECIST 1.1, met bewijs van een verandering van het *RET*-gen in de

tumor en bij wie de standaardbehandeling had gefaald of niet werd verdragen, werden geïnccludeerd. Patiënten met metastasen in het centraal zenuwstelsel die stabiel waren, kwamen in aanmerking, terwijl patiënten met een symptomatische primaire tumor in het centraal zenuwstelsel, met metastases, met leptomeningeale carcinomatose of compressie van het ruggenmerg werden geëxcludeerd. Patiënten met een bekende primaire driveralteratie anders dan RET, met klinisch relevante actieve cardiovasculaire ziekte of voorgeschiedenis van een hartinfarct, met een QTcF-interval > 470 msec, werden geëxcludeerd.

Patiënten in het fase 2-deel van de studie kregen Retsevmo 160 mg oraal tweemaal daags tot onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie. Identificatie van een verandering in het RET-gen werd prospectief vastgesteld in lokale laboratoria gebruik makende van next generation sequencing (NGS), polymerase chain reaction (PCR) of fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH). De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was het totale responspercentage (ORR) volgens RECIST v1.1 zoals geëvalueerd door een geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC). Secundaire werkzaamheidsuitkomsten waren onder meer de duur van de respons (DOR), de progressievrije overleving (PFS) en de totale overleving (OS).

Behandelingsnaïef RET-fusiepositief NSCLC

Van de 356 RET-fusiepositieve NSCLC-patiënten die deelnamen aan LIBRETTO-001 waren er 69 behandelingsnaïef. De mediane leeftijd was 63 jaar (spreiding: 23 jaar tot 92 jaar). 62,3% van de patiënten was vrouw. 69,6% van de patiënten was blank, 18,8% was Aziatisch, 5,8% was zwart en 69,6% had nooit gerookt. De meeste patiënten (98,6%) hadden gemetastaseerde ziekte bij rekrutering en 23,2% had metastasen in het CZS bij baseline, zoals beoordeeld door de onderzoeker. ECOG-prestatiestatus werd gerapporteerd als 0-1 (94,2%) of 2 (5,8%). De meest voorkomende fusiepartner was KIF5B (69,6%), gevolgd door CCDC6 (14,5%) en vervolgens NCOA4 (1,4%). De werkzaamheidsresultaten voor behandelingsnaïeve RET-fusiepositieve NSCLC-patiënten zijn samengevat in tabel 4.

Tabel 4 Objectieve respons en duur van de respons

	Patiënten die in aanmerking komen voor beoordeling van werkzaamheid Beoordeling door de IRC
n	69
Objectieve respons (CR + PR)	
% (95%-BI)	84,1 (73,3; 91,8)
Complete respons n (%)	4 (5,8)
Partiële respons n (%)	54 (78,3)
Duur van de respons (maanden)*	
Mediaan (95%-BI)	20,21 (13,0; NE)
Aantal (%) patiënten met duur van de respons	
≥ 6 maanden (95%-BI)	87,7 (75,9; 93,9)
≥ 12 maanden (95%-BI)	66,1 (51,6; 77,3)

NE = kan niet worden geschat

*Mediane duur van de follow-up was 20,27 maanden (25^e; 75^e percentiel: 12,9; 26,7)

Sluitingsdatum van gegevensverzameling: 15 juni 2021.

Eerder behandeld RET-fusiepositief NSCLC

In totaal kregen 247 patiënten eerder op platina gebaseerde chemotherapie. De mediane leeftijd was 61 jaar (spreiding: 23 jaar tot 81 jaar). 56,7% van de patiënten was vrouw. 43,7% van de patiënten was blank, 47,8% was Aziatisch, 4,9% was zwart en 66,8% had nooit gerookt. De meeste patiënten (97,2%) hadden gemetastaseerde ziekte bij rekrutering en 31,2% had metastasen in het CZS bij baseline, zoals beoordeeld door de onderzoeker. ECOG-prestatiestatus werd gerapporteerd als 0-1 (97,2%) of 2 (2,8%). De meest voorkomende fusiepartner was KIF5B (61,9%), gevolgd door CCDC6 (21,5%) en vervolgens NCOA4 (2,0%). Het mediane aantal eerdere systemische therapieën was

2 (spreiding: 1-15) en 43,3% (n = 107/247) kreeg 3 of meer eerdere systemische behandelingen. Eerdere behandelingen omvatten anti-PD1/PD L1-therapie (58,3%), multikinaseremmer (MKI) (34,4%) en taxanen (34,8%); 39,3% kreeg andere systemische therapie. De werkzaamheidsresultaten voor eerder behandelde RET-fusiepositieve NSCLC-patiënten zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5 Objectieve respons en duur van de respons

		Patiënten die in aanmerking komen voor beoordeling van werkzaamheid Beoordeling door de IRC
n		247
Objectieve respons (CR + PR)		
% (95%-BI)		61,1 (54,7; 67,2)
Complete respons n (%)		18 (7,3)
Partiële respons n (%)		133 (53,8)
Duur van de respons (maanden)*		
Mediaan (95%-BI)		28,58 (20,4; NE)
Aantal (%) patiënten met duur van de respons		
≥ 6 maanden (95%-BI)		86,9 (80,3; 91,5)
≥ 12 maanden (95%-BI)		73,1 (64,9; 79,7)

NE = kan niet worden geschat

*Mediane duur van de follow-up was 21,19 maanden (25^e; 75^e percentiel: 16,6; 26,0)

Sluitingsdatum van gegevensverzameling: 15 juni 2021.

CZS-respons bij RET-fusiepositief NSCLC

De CZS ORR onderzocht door de IRC was 84,6% (22/26; 95%-BI: 65,1; 95,6) bij 26 patiënten met meetbare ziekte. CR werd waargenomen bij 7 (26,9%) patiënten en PR bij 15 (57,7%) patiënten. De mediane CZS DOR was 9,36 maanden (95%-BI: 7,4; 15,3).

RET-fusiepositief schildkliercarcinoom – eerder behandeld

Van de patiënten met RET-fusiepositief schildkliercarcinoom die eerder werden behandeld met systemische therapie anders dan radioactief jodium en waren geïncludeerd in LIBRETTO-001, hadden 22 patiënten de gelegenheid om te worden gevolgd gedurende ten minste 6 maanden en werden beschouwd in aanmerking te komen om bij hen de werkzaamheid te volgen. De primaire beoordeling van de werkzaamheid was gebaseerd op de eerste 19 van 22 achtereenvolgende geïncludeerde patiënten. De mediane leeftijd van de primaire analysepopulatie was 54 jaar (spreiding: 25 tot 88 jaar). 47,4% van de patiënten was man. 73,7% van de patiënten was blank, terwijl 10,5% Aziatisch was, 5,3% zwart en 5,3% hispanic/latino. De ECOG-performance status werd gerapporteerd als 0-1 (89,5%) of 2 (10,5%). 100% van de patiënten had gemetastaseerde ziekte. De patiënten kregen eerder systemische therapie, de mediaan was 4 behandelingen (spreiding: 1-7). Eerdere behandelingen omvatten radioactief jodium (84,2%), MKI (78,9%). 42,1% kreeg andere systemische therapie. De verschillende histologische vormen die bij de 19 patiënten voorkwamen, waren papillair (n = 13), slecht gedifferentieerd (n = 3), anaplastisch (n = 2) en oxyfiel (Hürthle-cel) (n = 1). De meest voorkomende fusiepartner was CCDC6 (47,4%), gevolgd door NCOA4 (31,6%). De werkzaamheidsresultaten voor eerder behandeld RET-fusiepositief schildkliercarcinoom zijn samengevat in tabel 6.

Tabel 6 Objectieve respons en duur van de respons

	Primaire analyseset Beoordeling door de IRC	Patiënten die in aanmerking komen voor beoordeling van werkzaamheid Beoordeling door de IRC
n	19	22
Objectieve respons (CR + PR)		
% (95%-BI)	78,9 (54,4; 93,9)	77,3 (54,6; 92,2)
Complete respons n (%)	2 (10,5)	2 (9,1)
Partiële respons n (%)	13 (68,4)	15 (68,2)
Duur van de respons (maanden)*		
Mediaan (95%-BI)	18,4 (7,6; NE)	18,4 (10,1; NE)

NE = kan niet worden geschat

*Mediane duur van de follow-up was 20,27 maanden (25^e, 75^e percentiel: 12,9; 25,4) voor de eerste 19 patiënten en 20,27 maanden (25^e, 75^e percentiel: 12,6; 25,4) voor de 22 patiënten bij wie de werkzaamheid kon worden beoordeeld.

Vandetanib- en cabozantinib- naïef RET-gemuteerd medullair schildklier carcinoom

Van de 319 RET-gemuteerde MTC-patiënten die deelnamen aan LIBRETTO-001, waren er 142 niet eerder behandeld met cabozantinib en vandetanib. Hiervan hadden er 115 niet een eerdere behandeling gekregen en 27 patiënten hadden eerder een andere systemische therapie gekregen. Van de patiënten die niet eerder met cabozantinib en vandetanib waren behandeld, was de mediane leeftijd 57 jaar (spreiding 15 tot 87 jaar). Twee patiënten (1,4%) waren < 18 jaar. Van de patiënten was 58,5% man. Van de patiënten was 86,6% blank, 5,6% Aziatisch en 1,4% zwart. 4,9% was hispanic/latino. De meeste patiënten (97,9%) hadden gemetastaseerde ziekte bij inclusie. ECOG-performance status werd gerapporteerd als 0-1 (95,8%) of 2 (4,2%). De vaakst voorkomende mutatie was M918T (60%), gevolgd door extracellulaire cysteïnemutaties (23,2%). De werkzaamheidsresultaten voor RET-gemuteerde MTC-patiënten die behandelingsnaïef waren voor cabozantinib en vandetanib zijn samengevat in Tabel 7.

Tabel 7 Objectieve respons en duur van de respons

	Patiënten die in aanmerking komen voor beoordeling van werkzaamheid Beoordeling door de IRC
n	142
Objectieve respons (CR + PR)	
% (95%-BI)	81,0 (73,6; 87,1)
Complete respons n (%)	22 (15,5)
Partiële respons n (%)	93 (65,5)
Duur van de respons (maanden)*	
Mediaan, 95%-BI	NE (NE, NE)
Percentage (%) van de duur van de respons	
12 maanden (95%-BI)	91,9 (85,0; 95,7)
24 maanden (95%-BI)	83,7 (73,0; 90,4)

NE = kan niet worden geschat

*Mediane duur van de follow-up was 20,3 maanden (25^e, 75^e percentiel: 14,2; 25,8).

Sluitingsdatum van gegevensverzameling: 15 juni 2021

Eerder behandelde RET-gemuteerd medullair schildklier carcinoom

Van de patiënten met RET-gemuteerd MTC die in LIBRETTO-001 waren geïnccludeerd, waren 151 eerder behandeld met cabozantinib en/of vandetanib en beschikbaar beschouwd voor bepaling van de werkzaamheid. De mediane leeftijd was 58 jaar (spreiding: 17 jaar tot 90 jaar); 1 patiënt (0,7%) was < 18 jaar. Van de patiënten was 63,6% man. Van de patiënten was 90,1% blank, terwijl 1,3% Aziatisch was en 1,3% zwart. 6,6% was hispanic/latino. De ECOG-performance status werd gerapporteerd als 0-1 (92,7%) of 2 (7,3%). 98,0% van de patiënten had gemetastaseerde ziekte. De

vaakst voorkomende mutatie was M918T (65,6%), gevolgd door extracellulaire cysteïnemutaties (15,6%). 100% van de patiënten (n = 151) eerder systemische therapie, met een mediaan van 2 eerdere systemische regimes en 27,8% (n = 42) kreeg 3 of meer eerdere systemische regimes. De werkzaamheidsresultaten voor eerder behandeld RET-gemuteerd MTC zijn samengevat in tabel 8.

Tabel 8 Objectieve respons en duur van de respons

		Patiënten die in aanmerking komen voor beoordeling van werkzaamheid Beoordeling door de IRC
n		151
Objectieve respons (CR + PR)		
% (95%-BI)		73,5 (65,7; 80,4)
Complete respons n (%)		14 (9,3)
Partiële respons n (%)		97 (64,2)
Duur van de respons (maanden)*		
Mediaan (95%-BI)		NE (27,2; NE)
Percentage (%) van de duur van de respons		
24 maanden (95%-BI)		82,8 (74,1; 88,8)
24 maanden (95%-BI)		64,5 (52,9; 73,9)

NE = kan niet worden geschat

*Mediane duur van de follow-up was 22,93 maanden (25^e, 75^e percentiel: 17,5; 29,4).

Sluitingsdatum van gegevensverzameling: 15 juni 2021

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met selpercatinib bij solide tumoren bij patiënten van 6 maanden en jonger (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met selpercatinib in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met recidiverende/refractaire solide tumoren, daarbij inbegrepen RET-fusiepositieve solide tumoren, RET-gemuteerd medullair schildkliercarcinoom en andere tumoren met RET-alteratie/activatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van selpercatinib is beoordeeld bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren die tweemaal daags 160 mg toegediend kregen, tenzij anders gespecificeerd. De AUC en C_{max} van selpercatinib bij steady-state namen toe op lineaire tot meer dan dosisproportionele wijze over het doseringsbereik van 20 mg eenmaal daags tot 240 mg tweemaal daags.

De steady-state werd na ongeveer 7 dagen bereikt en de mediane accumulatiefactor na toediening van 160 mg tweemaal daags was 3,4-voudig. De gemiddelde C_{max} van selpercatinib

[variatiecoëfficiënt (CV%)] bij steady-state was 2,980 (53%) ng/ml en de AUC_{0-24h} was 51,600 (58%) ng*h/ml.

In-vitrostudies geven aan dat selpercatinib bij klinisch relevante concentraties CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6 niet remt of induceert.

In-vitrostudies geven aan dat selpercatinib bij klinisch relevante concentraties MATE1, P-gp en BCRP remt, maar OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP en MATE2-K niet.

Selpercatinib kan de serumcreatinineconcentratie verhogen via vermindering van de renale tubulaire secretie van creatinine door remming van MATE1.

Absorptie

Na een orale dosis van 160 mg werd Retsevmo snel geabsorbeerd met een T_{max} van ongeveer 2 uur. Het geometrisch gemiddelde van de absolute orale biologische beschikbaarheid was 73,2% (spreiding: 60,2-81,5%).

Effect van voedsel

In vergelijking met de AUC en C_{max} van selpercatinib in nuchtere toestand was de AUC van selpercatinib met 9% verhoogd en de C_{max} met 14% verlaagd na orale toediening aan gezonde proefpersonen van een enkele dosis van 160 mg bij een vetrijke maaltijd. Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant beschouwd. Zodoende kan selpercatinib met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Na orale toediening van selpercatinib aan volwassen patiënten is het gemiddelde (CV%) verdelingsvolume (V_{ss}/F) van selpercatinib 191 (69%) liter, geschat na populatiefarmacokinetische analyse. Selpercatinib wordt *in vitro* voor 96% gebonden aan humane plasma-eiwitten en binding is onafhankelijk van de concentratie. De verhouding van de concentratie in bloed vs. plasma is 0,7.

Biotransformatie

Selpercatinib wordt voornamelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd. Na orale toediening van een enkele radioactief gelabelde [¹⁴C] dosis van 160 mg selpercatinib aan gezonde proefpersonen bestond 86% van de gemeten radioactieve componenten in het plasma uit onveranderd selpercatinib.

Eliminatie

Na orale toediening van selpercatinib aan volwassen patiënten is de gemiddelde (CV%) klaring (CL/F) van selpercatinib 6,0 (49%) l/h en de halfwaardetijd 22 uur. Na orale toediening van een enkele radioactief gelabelde [¹⁴C] dosis van 160 mg selpercatinib werd 69% (14% onveranderd) van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in de feces en 24% (11,5% onveranderd) teruggevonden in de urine.

Speciale patiëntengroepen

Leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht

Leeftijd (spreiding: 15 jaar tot 90 jaar) of geslacht hadden geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van Retsevmo. Patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg moeten de behandeling met Retsevmo starten met een dosering van 120 mg tweemaal daags, terwijl patiënten van ≥ 50 kg de behandeling met Retsevmo moeten starten met een dosering van 160 mg tweemaal daags.

Leverfunctiestoornis

De AUC_{0-∞} van selpercatinib nam met 7% toe bij personen met een lichte en met 32% bij personen met een matige classificatie volgens Child-Pugh. De blootstelling aan selpercatinib (AUC) bij

personen met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A en B) is vergelijkbaar met blootstelling in gezonde proefpersonen aan wie een dosis van 160 mg is toegediend. De $AUC_{0-\infty}$ van selpercatinib nam met 77% toe bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van selpercatinib bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Om die reden wordt een aanpassing van de dosering aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

In een klinische farmacologiestudie met een enkelvoudige dosis selpercatinib van 160 mg was de blootstelling (AUC) onveranderd bij personen met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Patiënten met terminaal nierfalen (eGFR < 15 ml/min) en dialysepatiënten zijn niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

Gebaseerd op beperkte farmacokinetische gegevens waren de C_{max} en de AUC bij adolescente patiënten in de leeftijd van 12-18 jaar en bij volwassenen vergelijkbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Om de toxiciteit te karakteriseren werden studies met herhaalde dosering uitgevoerd bij juveniele en adolescente/volwassen ratten en adolescente/volwassen minivarkens. Gemeenschappelijke doelorganen van toxiciteit voor de rat en het minivarken waren het hematopoëtische systeem, de lymfoïde weefsels, de tong, de alvleesklier, het maag-darmstelsel, de epifysairschijven en de voortplantingsweefsels bij mannelijke dieren. In het algemeen was toxiciteit in deze organen reversibel; uitzonderingen waren de toxiciteit in de testikels bij adolescente/volwassen en juveniele dieren en veranderingen in groeischijven bij juveniele ratten. Reversibele toxiciteit werd waargenomen in de ovaria bij alleen het minivarken. Bij hoge doseringen leidde gastro-intestinale toxiciteit tot morbiditeit bij minivarkens bij blootstellingen die in het algemeen lager waren dan blootstellingen bij de aanbevolen dosering vastgesteld bij mensen. In één studie bij minivarkens vertoonden zeugen een kleine, reversibele toename in QTc-verlenging van ongeveer 12% in vergelijking met de controle en van 7% vergeleken met waarden voorafgaande aan de dosering. Doelorganen van toxiciteit die alleen bij de rat werden waargenomen waren de snijtanden, de lever, de vagina, de longen, de klier van Brunner en de mineralisatie van meerdere weefsels geassocieerd met hyperfosfatemie. Deze toxiciteiten die alleen in de organen bij de rat voorkwamen, waren reversibel.

Juveniele toxiciteit

De blootstelling aan selpercatinib van ongeveer 0,5 tot 2 keer de blootstelling bij volwassen mensen leidde tot mortaliteit bij ratten die jonger dan 21 dagen waren. Ratten die 21 dagen en ouder waren verdroegen een vergelijkbare blootstelling.

Juveniele en adolescente/volwassen ratten en adolescente/volwassen minivarkens met open groeischijven die selpercatinib kregen toegediend, vertoonden microscopische veranderingen van hypertrofie, hyperplasie en dysplasie van groeischijfkraakbeen (physis). Bij juveniele ratten was de dysplasie van de groeischijven irreversibel en deze werd geassocieerd met een verminderde femurlengte en een afname van de botmineraaldichtheid. Skeletveranderingen werden waargenomen bij blootstellingsniveaus die gelijk waren aan die bij volwassen patiënten die de aanbevolen dosering van 160 mg tweemaal daags innamen.

Juveniele mannelijke ratten die selpercatinib kregen toegediend en die na stopzetting van de toediening de vruchtbare leeftijd bereikten, vertoonden een verminderd reproductievermogen wanneer ze paarden met onbehandelde vrouwelijke ratten. Verminderde vruchtbaarheids- en copulatie-indices, een verhoogd pre- en postimplantatieverlies en een verminderd aantal levensvatbare embryo's werden waargenomen bij een blootstelling van ongeveer 3,4 maal de effectieve blootstelling bij volwassenen.

Genotoxiciteit

In therapeutische doseringen is selpercatinib niet genotoxisch. In een micronucleustest *in vivo* bij ratten was selpercatinib positief bij concentraties > 7 keer de C_{max} bij de dosering voor de mens van 160 mg tweemaal daags. In een micronucleustest *in vitro* in humane lymfocyten uit perifeer bloed werd een grenswaardige respons waargenomen bij een concentratie ongeveer 485 keer de C_{max} bij de humane dosering.

Mutagenese

In een bacteriële mutageniciteitstest veroorzaakte selpercatinib geen mutaties

Carcinogenese

Er zijn geen langetermijnonderzoeken uitgevoerd om het carcinogene potentieel van selpercatinib te bepalen.

Embryotoxiciteit / Teratogeniciteit

Gebaseerd op gegevens uit reproductiestudies bij dieren en het werkingsmechanisme kan selpercatinib, wanneer toegediend aan een zwangere vrouw, schade aan de foetus toebrengen. Toediening van selpercatinib aan drachtige ratten tijdens de periode van organogenese, waarbij de maternale blootstelling ongeveer gelijk was als waargenomen bij de aanbevolen dosering bij de mens van 160 mg tweemaal daags, resulteerde in embryoletaliteit en misvormingen.

Reproductietoxiciteit

Resultaten uit studies die in ratten en minivarkens zijn uitgevoerd, wijzen er op dat selpercatinib de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen kan schaden.

In een vruchtbaarheidsstudie bij mannelijke ratten werden dosisafhankelijke kiemceldepletie en spermatidenretentie waargenomen bij subklinische, op de AUC gebaseerde niveaus van blootstelling (0,2 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosering voor de mens). Deze effecten werden in verband gebracht met verlaagd gewicht van organen, verminderde beweeglijkheid van de spermacellen en een toename van het aantal abnormale spermacellen, bij niveaus van blootstelling gebaseerd op de AUC, van ongeveer tweemaal de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosering voor de mens. Microscopische bevindingen in de vruchtbaarheidsstudie bij mannelijke ratten waren consistent met effecten in studies met herhaalde dosering bij ratten en minivarkens, waarbij dosisafhankelijke, irreversibele degeneratie van de testikels in verband werd gebracht met verminderd lumaal sperma in de epididymis bij subklinische, op de AUC gebaseerde niveaus van blootstelling (0,1 tot 0,4 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosering voor de mens).

In een vruchtbaarheids- en vroegembryonale studie bij vrouwelijke ratten werd een vermindering van zowel het aantal loopsheidscycli als embryoletaliteit waargenomen bij niveaus van blootstelling, gebaseerd op de AUC, die ongeveer gelijk waren aan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosering voor de mens. In studies met herhaalde dosering bij ratten werd reversibele mucificatie van het vagina-epitheel met individuele verhoorning van de cellen en veranderde loopsheidscycli gezien bij klinisch relevante, op de AUC gebaseerde niveaus van blootstelling. Bij minivarkens werden minder corpora lutea en/of corpus luteumcysten waargenomen bij subklinische, op de AUC gebaseerde niveaus van blootstelling (0,07 tot 0,3 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosering bij de mens).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule

Microkristallijne cellulose
Watervrij, colloïdaal silica

Capsule-omhulsel

Retsevmo 40 mg harde capsules
Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide (E172)

Retsevmo 80 mg harde capsules
Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Briljantblauw FCF (E133)

Samenstelling zwarte inkt op de capsule

Schellak
Ethanol (96%)
Isopropylalcohol
Butanol
Propyleenglycol
Gezuiverd water
Geconcentreerde ammonia-oplossing
Kaliumhydroxide
Zwart ijzeroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Plastic fles

Elke verpakking bevat 1 HDPE-fles met een plastic schroefdop.

Retsevmo 40 mg harde capsules

Retsevmo 40 mg harde capsules worden geleverd in HDPE-fles met 60 capsules.

Retsevmo 80 mg harde capsules

Retsevmo 80 mg harde capsules worden geleverd in HDPE-fles met 60 capsules of HDPE-fles met 120 capsules.

Blisterverpakking

Retsevmo 40 mg harde capsules

Geleverd als PCTFE/PVC-blisters verzegeld met aluminiumfolie in een blisterkaart, in verpakkingen van 14, 42, 56 of 168 harde capsules.

Retsevmo 80 mg harde capsules

Geleverd als PCTFE/PVC-blisters verzegeld met aluminiumfolie in een blisterkaart, in verpakkingen van 14, 28, 56 of 112 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Nederland

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

EU/1/20/1527/001
EU/1/20/1527/002
EU/1/20/1527/003
EU/1/20/1527/004
EU/1/20/1527/005
EU/1/20/1527/006
EU/1/20/1527/007
EU/1/20/1527/008
EU/1/20/1527/009
EU/1/20/1527/010
EU/1/20/1527/011

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 februari 2021
Datum van laatste verlenging: 16 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02 september 2022

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