

BIJLAGE 1
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Verzenios 50 mg filmomhulde tabletten
Verzenios 100 mg filmomhulde tabletten
Verzenios 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Verzenios 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg abemaciclib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 14 mg lactosemonohydraat.

Verzenios 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg abemaciclib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 28 mg lactosemonohydraat.

Verzenios 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg abemaciclib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 42 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Verzenios 50 mg filmomhulde tabletten

Beige, ovale tablet van 5,2 x 9,5 mm, met aan de ene zijde ingeslagen “Lilly” en aan de andere zijde “50”.

Verzenios 100 mg filmomhulde tabletten

Witte, ovale tablet van 6,6 x 12,0 mm, met aan de ene zijde ingeslagen “Lilly” en aan de andere zijde “100”.

Verzenios 150 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale tablet van 7,5 x 13,7 mm, met aan de ene zijde ingeslagen “Lilly” en aan de andere zijde “150”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vroege borstkanker

Verzenios is, in combinatie met endocriene therapie, geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief (zie rubriek 5.1).

Bij pre- of perimenopauzale vrouwen moet endocriene therapie met een aromataseremmer worden gecombineerd met een luteïniserend hormoon-releasing hormoon (LHRH)-agonist.

Gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

Verzenios is geïndiceerd voor de behandeling van vrouwen met hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant, als initiële endocriene therapie, of bij vrouwen die eerdere endocriene therapie hebben ontvangen.

Bij pre- of perimenopauzale vrouwen moet de endocriene therapie worden gecombineerd met een LHRH-agonist.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie met Verzenios moet worden ingesteld en begeleid door artsen met ervaring in de toepassing van antikankertherapieën.

Dosering

Verzenios in combinatie met endocriene therapie

De aanbevolen dosering abemaciclib is 150 mg tweemaal daags bij toepassing in combinatie met endocriene therapie. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van de endocriene therapie die in de combinatie wordt ingezet voor de aanbevolen dosering.

Duur van de behandeling

Vroege borstkanker

Verzenios moet continu worden ingenomen gedurende twee jaar, of tot dat de ziekte terugkeert of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

Verzenios moet continu worden ingenomen zolang de patiënt daar klinisch baat bij heeft of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Als een patiënt braakt of een dosis Verzenios overslaat, moet de patiënt de instructie krijgen om de volgende dosis op het geplande tijdstip in te nemen; er moet geen extra dosis worden ingenomen.

Doseringsaanpassingen

Om bepaalde bijwerkingen onder controle te krijgen, kan het nodig zijn de toediening te onderbreken en/of de dosering te verlagen, zoals aangegeven in tabellen 1-7.

Tabel 1. Aanbevolen doseringsaanpassingen voor bijwerkingen

	Dosering Verzenios combinatietherapie
Aanbevolen dosering	150 mg tweemaal daags
Eerste doseringsaanpassing	100 mg tweemaal daags
Tweede doseringsaanpassing	50 mg tweemaal daags

Tabel 2. Behandeladviezen bij hematologische toxiciteit

Het volledige bloedbeeld moet worden gecontroleerd vóór instelling van therapie met Verzenios, gedurende de eerste twee maanden elke twee weken, de volgende twee maanden elke maand, en waar klinisch aangewezen. Vóór instelling van behandeling worden absolute neutrofielentellingen (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$, trombocyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$ en hemoglobine ≥ 8 g/dl aanbevolen.

Toxiciteit^{a, b}	Behandeladviezen
Graad 1 of 2	Geen doseringsaanpassing noodzakelijk.
Graad 3	Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar graad 2 of minder. Doseringsverlaging is niet noodzakelijk.
Graad 3, recidief; of graad 4	Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar graad 2 of minder. Hervat toediening met eerstvolgende lagere dosering.
Patiënt moet bloedcelgroeifactoren toegediend krijgen	Stel de volgende dosis abemaciclib uit tot minstens 48 uur na toediening van de laatste dosis van de bloedcelgroeifactoren en tot toxiciteit afneemt naar graad 2 of minder. Hervat de toediening met de eerstvolgende lagere dosering tenzij de dosering al was verlaagd vanwege de toxiciteit die tot het gebruik van de groeifactor heeft geleid.

^a NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

^b ANC: Graad 1: ANC < LLN – $1.500/\text{mm}^3$; Graad 2: ANC 1000 - $<1.500/\text{mm}^3$;
Graad 3: ANC 500 - $<1.000/\text{mm}^3$; Graad 4: ANC $<500/\text{mm}^3$
LLN = Lower limit of normal (ondergrens van normaal)

Tabel 3. Behandeladviezen bij diarree

Stel bij de eerste tekenen van waterige ontlasting behandeling in met diarreeremmende middelen zoals loperamide.

Toxiciteit^a	Behandeladviezen
Graad 1	Geen doseringsaanpassing noodzakelijk.
Graad 2	Als de toxiciteit niet binnen 24 uur afneemt naar graad 1 of minder, stel de volgende dosis dan uit tot de situatie is genormaliseerd. Doseringsverlaging is niet noodzakelijk.
Graad 2 die aanhoudt of terugkeert na hervatting met dezelfde dosering ondanks maximale ondersteunende maatregelen	Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar graad 1 of minder. Hervat toediening met eerstvolgende lagere dosering.
Graad 3 of 4 of vereist hospitalisatie	

^a NCI CTCAE

Tabel 4. Behandeladviezen bij verhoogde aminotransferasen

Het alanine-aminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) moeten worden gecontroleerd vóór instelling van therapie met Verzenios, gedurende de eerste twee maanden elke twee weken, de volgende twee maanden elke maand, en waar klinisch aangewezen.

Toxiciteit^a	Behandeladviezen
Graad 1 (> ULN 3,0 x ULN) Graad 2 (> 3,0-5,0 x ULN)	Geen doseringsaanpassing noodzakelijk.
Aanhoudende of recidiverende graad 2 of graad 3 (> 5,0-20,0 x ULN)	Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar baseline of graad 1. Hervat toediening bij eerstvolgende lagere dosering.
Verhoging van ASAT en/of ALAT > 3 x ULN MET totaal bilirubine > 2 x ULN, in afwezigheid van cholestase	Stop toediening van abemaciclib.
Graad 4 (> 20,0 x ULN)	Stop toediening van abemaciclib.

^a NCI CTCAE

ULN = upper limit of normal (bovengrens van normaal)

Tabel 5. Behandeladviezen voor interstitiële longaandoening (ILD)/pneumonitis

Toxiciteit^a	Behandeladviezen
Graad 1 of 2	Geen doseringsaanpassing noodzakelijk.
Aanhoudende of recidiverende toxiciteit graad 2 die met maximale ondersteunende maatregelen niet binnen 7 dagen naar baseline of graad 1 afneemt	Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar baseline of graad 1. Hervat toediening bij eerstvolgende lagere dosering.
Graad 3 of 4	Stop toediening van abemaciclib.

^a NCI CTCAE

Tabel 6. Behandeladviezen voor veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE's)

Toxiciteit^a	Behandeladviezen
Vroege borstkanker	
Alle graden (1, 2, 3, of 4)	Stel de dosis uit en behandel zoals klinisch geïndiceerd. Behandeling met abemaciclib kan worden hervat wanneer de patiënt klinisch stabiel is
Gevorderde of gemetastaseerde borstkanker	
Graad 1 of 2	Geen doseringsaanpassing noodzakelijk.
Graad 3 of 4	Stel de dosis uit en behandel zoals klinisch geïndiceerd. Behandeling met abemaciclib kan worden hervat wanneer de patiënt klinisch stabiel is

^a NCI CTCAE

Tabel 7. Behandeladviezen voor niet-hematologische toxiciteit (uitgezonderd diarree, verhoogde aminotransferasen en ILD/pneumonitis en VTE's)

Toxiciteit ^a	Behandeladviezen
Graad 1 of 2	Geen doseringsaanpassing noodzakelijk.
Aanhoudende of recidiverende toxiciteit graad 2 die met maximale ondersteunende maatregelen niet binnen 7 dagen naar baseline of graad 1 afneemt	Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar graad 1 of minder. Hervat toediening bij eerstvolgende lagere dosering.
Graad 3 of 4	

^a NCI CTCAE

CYP3A4-remmers

Vermijd gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers. Indien het gebruik van krachtige CYP3A4-remmers niet vermeden kan worden, dan dient de dosering van abemaciclib verlaagd te worden naar 100 mg tweemaal daags.

Bij patiënten bij wie de dosering verlaagd is naar 100 mg abemaciclib tweemaal daags en bij wie het gelijktijdig gebruik van een krachtige CYP3A4-remmer niet vermeden kan worden, dient de dosering abemaciclib verder verlaagd te worden van naar 50 mg tweemaal daags.

Bij patiënten bij wie de dosering verlaagd is naar 50 mg abemaciclib tweemaal daags en bij wie het gelijktijdig gebruik van een krachtige CYP3A4-remmer niet vermeden kan worden, mag de toediening van abemaciclib gecontinueerd worden met nauwkeurige controle op tekenen van toxiciteit. Alternatief is het verlagen van de dosering abemaciclib naar 50 mg eenmaal daags of het stopzetten van abemaciclib.

Wanneer het gebruik van de CYP3A4-remmer wordt gestaakt dan dient de dosering van abemaciclib verhoogd te worden naar het niveau van voor het gebruik van de CYP3A4-remmer (na 3 tot 5 halfwaardetijden van de CYP3A4-remmer).

Speciale populaties

Ouderen

Op basis van leeftijd hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van abemaciclib aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, nierziekte in het eindstadium of patiënten die gedialyseerd worden (zie rubriek 5.2). Abemaciclib moet voorzichtig worden toegediend bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, waarbij nauwkeurig op tekenen van toxiciteit moet worden gecontroleerd.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte (Child Pugh A) tot matige (Child Pugh B) leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. Bij patiënten met een ernstige (Child Pugh C) leverfunctiestoornis wordt verlaging van de doseringsfrequentie naar eenmaal daags aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van abemaciclib bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Verzenios is alleen voor oraal gebruik.

De dosis kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Het mag niet met grapefruit of grapefruitsap worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Patiënten moeten de doses elke dag op ongeveer dezelfde tijdstippen innemen.

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt (patiënten moeten voor het doorslikken niet op de tabletten kauwen of deze verpulveren of splitsen).

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

Neutropenie

Bij patiënten die abemaciclib ontvingen, is neutropenie gemeld. Bij patiënten die neutropenie graad 3 of 4 krijgen, wordt aanbevolen de dosering aan te passen (zie rubriek 4.2). Meldingen van overlijden door neutropenische sepsis kwamen voor bij <1% van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om alle episoden van koorts te melden bij hun zorgverlener.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Er zijn meer infecties gemeld bij patiënten die abemaciclib gebruiken in combinatie met endocriene therapie dan bij patiënten die endocriene therapie kregen. Longontsteking is gemeld bij patiënten die abemaciclib gebruiken zonder gelijktijdig optreden van neutropenie. Meldingen van overlijden kwamen voor bij <1% van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van infectie en behandeld worden als medisch aangewezen.

Veneuze trombo-embolie

Veneuze trombo-embolie is gemeld bij patiënten die behandeld werden met abemaciclib in combinatie met endocriene therapie. Controleer patiënten op tekenen en symptomen van diepe veneuze trombose en longembolie en behandel zoals medisch aangewezen. Afhankelijk van de graad van VTE kan een doseringsaanpassing van abemaciclib noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Verhoogd aminotransferase

Bij patiënten die abemaciclib ontvingen, zijn verhogingen van het ALAT en ASAT gemeld. Het kan nodig zijn om de dosering abemaciclib op basis van de mate van ALAT- of ASAT-verhoging aan te passen (zie rubriek 4.2).

Diarree

Diarree is de vaakst voorkomende bijwerking. In klinische studies was de mediane tijd tot het begin van de eerste diarree ongeveer 6 tot 8 dagen; de mediane duur van de diarree was 7 tot 12 dagen (graad 2) en 5 tot 8 dagen (graad 3). Diarree kan met dehydratie gepaard gaan. Patiënten moeten bij de eerste tekenen van waterige ontlasting beginnen met behandeling met diarreeeremmende middelen zoals loperamide, meer vocht innemen en hun zorgverlener informeren. Voor patiënten die diarree $\geq$ graad 2 krijgen, wordt aanbevolen de dosering aan te passen (zie rubriek 4.2).

Interstitiële longaandoening (ILD)/pneumonitis

ILD/pneumonitis is gemeld bij patiënten die abemaciclib kregen. Monitor patiënten op pulmonale symptomen die duiden op ILD/pneumonitis en behandel zoals medisch aangewezen. Afhankelijk van de graad ILD/pneumonitis, kan een aanpassing van de dosering van abemaciclib noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2). Stop permanent met abemaciclib bij patiënten met graad 3 of 4 ILD/pneumonitis.

Gelijktijdig gebruik van inductoren van CYP3A4

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren moet worden vermeden gezien het risico op verminderde werkzaamheid van abemaciclib (zie rubriek 4.5).

Viscerale crisis

Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van abemaciclib bij patiënten met een viscerale crisis.

Lactose

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van abemaciclib

Abemaciclib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4.

CYP3A4-remmers

Gelijktijdig gebruik van abemaciclib met CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van abemaciclib verhogen. Bij patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde kanker leidde gelijktijdige toediening van de CYP3A4-remmer claritromycine tot een 3,4-voudige verhoging van de plasmablootstelling van abemaciclib en een 2,5-voudige verhoging van de voor gecombineerde ongebonden potentie gecorrigeerde plasmablootstelling van abemaciclib en zijn actieve metabolieten.

Het gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers en abemaciclib moet voorkomen worden. Indien gelijktijdig een krachtige CYP3A4-remmer moet worden toegediend, moet de dosering abemaciclib worden verlaagd (zie rubriek 4.2), gevolgd door het nauwkeurig controleren op toxiciteit. Voorbeelden van krachtige CYP3A4-remmers zijn onder andere claritromycine, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, posaconazol en voriconazol. Vermijd grapefruit of grapefruitsap.

Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten behandeld met matige tot zwakke CYP3A4-remmers. Er moet echter nauwkeurig gemonitord worden op mogelijke tekenen van toxiciteit.

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van abemaciclib met de krachtige CYP3A4-inductor rifampicine verlaagde de plasmaconcentratie van abemaciclib met 95% en de voor ongebonden potentie gecorrigeerde plasmaconcentratie van abemaciclib plus zijn actieve metabolieten met 77% op basis van $AUC_{0-\infty}$. Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid) moet worden vermeden gezien het risico op verminderde werkzaamheid van abemaciclib.

Inloed van abemaciclib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die substraten van transporters zijn

Abemaciclib en zijn belangrijkste actieve metabolieten remmen de renale transporters 'organic cation transporter 2' (OCT2), 'multidrug and extrusion toxin protein' (MATE1) en MATE2-K. *In vivo* kunnen interacties optreden van abemaciclib met klinisch relevante substraten van deze transporters, zoals dofetilide of creatinine (zie rubriek 4.8). In een klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek met metformine (substraat van OCT2, MATE1 en 2) dat gelijktijdig met 400 mg abemaciclib werd toegediend, werd een kleine maar niet klinisch relevante verhoging (37%) van de plasmablootstelling van metformine waargenomen. Dit bleek te worden veroorzaakt door een lagere renale uitscheiding met onveranderde glomerulaire filtratie.

Bij gezonde proefpersonen leidde gelijktijdige toediening van abemaciclib en het P-glycoproteïne (P-gp)-substraat loperamide tot een verhoging van de plasmablootstelling van loperamide van 9% op basis van $AUC_{0-\infty}$ en 35% op basis van C_{max} . Dit werd niet klinisch relevant geacht. Maar op basis van de *in vitro* remming van P-gp en 'breast cancer resistance protein' (BCRP) die met abemaciclib is waargenomen, kunnen interacties van abemaciclib met substraten van deze transporters met een smalle therapeutische breedte, zoals digoxine of dabigaran-eterixilaat, *in vivo* optreden.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met borstkanker was er geen klinisch relevante farmacokinetische geneesmiddelinteractie tussen abemaciclib en anastrozol, fulvestrant, exemestaan, letrozol of tamoxifen.

Het is op dit moment onbekend of abemaciclib de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiva kan verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten gedurende de behandeling en tot minstens 3 weken na afloop van de behandeling zeer effectieve anticonceptiemethoden toepassen (zoals anticonceptie met dubbele barrière) (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van abemaciclib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Verzenios wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of abemaciclib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Patiënten die abemaciclib krijgen, mogen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Het effect van abemaciclib op de vruchtbaarheid bij mensen is onbekend. Hoewel er bij ratten geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid werden waargenomen, wijzen cytotoxische effecten op het mannelijke voortplantingsstelsel bij muizen, ratten en honden erop dat abemaciclib de vruchtbaarheid bij mannen kan verminderen. Er werden geen nadelige effecten op de vrouwelijke voortplantingsorganen bij muizen, ratten of honden waargenomen. Tevens werden er geen effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Verzenios heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geadviseerd om voorzichtig te zijn als ze autorijden of machines gebruiken wanneer zij vermoeidheid of duizeligheid ervaren tijdens de behandeling met Verzenios (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het meest optreden zijn diarree, infecties, neutropenie, leukopenie, anemie, vermoeidheid, misselijkheid, braken, alopecia en verminderde eetlust.

Van de meest voorkomende bijwerkingen was minder dan 5% van de gevallen $\geq$ graad 3, met uitzondering van neutropenie, leukopenie en diarree.

Tabel met bijwerkingen

In de volgende tabel staan de bijwerkingen op volgorde van systeem/orgaanklasse en frequentie volgens MedDRA. De frequentie wordt als volgt weergegeven: 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 frequentiegroep worden de bijwerkingen beschreven in afnemende volgorde van ernst.

Tabel 8. Bijwerkingen die zijn gemeld in fase 3-studies met abemaciclib in combinatie met endocriene therapie^a (N = 3.559)

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties ^b		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie Leukopenie Anemie Trombocytopenie Lymfocytopenie ^h		Febriële neutropenie ^e
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ^f Dysgeusie ^g Duizeligheid ^g		
Oogaandoeningen		Verhoogde traanvorming	
Bloedvataandoeningen		Veneuze trombo-embolie ^e	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		ILD/pneumonitis ^d	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Braken Misselijkheid Stomatitis ^f	Dyspepsie ^f	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia ^g Pruritus ^g	Nagelaandoening ^f Droge huid ^e	

	Huiduitslag ^g		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierzwakte ^e	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts ^e Vermoeidheid		
Onderzoeken	Verhoogde alanine-aminotransferase ^g Verhoogde aspartaat-aminotransferase ^g		

^a Abemaciclib in combinatie met anastrozol, letrozol, exemestaan, tamoxifen of fulvestrant.

^b Infecties zijn inclusief alle gemelde voorkeurstermen die deel uitmaken van de Systeem/orgaanklasse 'Infecties en parasitaire aandoeningen'.

^c Veneuze trombo-embolische voorvallen omvatten diepe veneuze trombose (DVT), longembolie, cerebrale veneuze sinustrombose, trombose van vena subclavia, trombose van vena axillaris, DVT vena cava inferior en veneuze trombose in het bekken.

^d ILD/pneumonitis voor vroege borstkanker zijn alle gemelde voorkeurstermen die deel uitmaken van MedDRA SMQ interstitiële longaandoening. Voor gemetastaseerde borstkanker omvatten de voorkeurstermen interstitiële longaandoening, pneumonitis, organiserende longontsteking, longfibrose en bronchiolitis obliterans.

^e Beschouwd als bijwerkingen in alleen de gemetastaseerde setting (MONARCH 2 en MONARCH 3).

^f Beschouwd als bijwerkingen in alleen de setting van vroege borstkanker (monarchE).

^g Vaak voorkomend in de setting van vroege borstkanker (monarchE), zeer vaak voorkomend in de gemetastaseerde setting (MONARCH 2 en MONARCH 3).

^h Vaak voorkomend in de gemetastaseerde setting (MONARCH 2 en MONARCH 3), zeer vaak voorkomend in de setting van vroege borstkanker (monarchE).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neutropenie

Neutropenie werd vaak gemeld in studies. In de monarchE-studie werd neutropenie gemeld bij 45,8% van de patiënten. Afname van het aantal neutrofielen (op basis van laboratoriumbevindingen) van graad 3 of 4 werd gemeld bij 19,1% van de patiënten die abemaciclib in combinatie met endocriene therapie kregen. De mediane tijd tot het intreden was 30 dagen en de mediane tijd tot herstel was 16 dagen. Febriele neutropenie werd gemeld bij 0,3% van de patiënten. In de MONARCH 2- en MONARCH 3-studie werd neutropenie bij 45,1% van de patiënten gemeld. Een afname van het aantal neutrofielen (op basis van laboratoriumbevindingen) van graad 3 of 4 werd gemeld bij 28,2% van de patiënten die abemaciclib in combinatie met aromataseremmers of fulvestrant kregen. De mediane tijd tot het intreden van neutropenie graad 3 of 4 was 29 tot 33 dagen; de mediane tijd tot herstel was 11 tot 15 dagen. Febriele neutropenie werd bij 0,9% van de patiënten gemeld. Bij patiënten die neutropenie graad 3 of 4 krijgen, wordt aanbevolen de dosering aan te passen (zie rubriek 4.2).

Diarree

Diarree is de meest gemelde bijwerking (zie tabel 8). De incidentie was het hoogste in de eerste maand van behandeling met abemaciclib en was daarna lager. In de monarchE-studie was de mediane tijd tot het intreden van de eerste keer diarree, van welke graad dan ook, 8 dagen. De mediane duur van de diarree was 7 dagen voor graad 2 en 5 dagen voor graad 3. In de MONARCH 2- en MONARCH 3-studie was de mediane tijd tot intreden van de eerste keer diarree van welke graad dan ook ongeveer 6 tot 8 dagen. De mediane duur van de diarree was 9 tot 12 dagen voor graad 2 en 6 tot 8 dagen voor graad 3. Diarree keerde met ondersteunende behandeling zoals loperamide en/of aanpassing van de dosering terug naar baseline of een lagere graad (zie rubriek 4.2).

Verhoogde aminotransferasen

In de monarchE-studie werden verhogingen van het ALAT en ASAT vaak gemeld (respectievelijk 12,3% en 11,8%) bij patiënten die abemaciclib in combinatie met endocriene therapie kregen. Verhogingen van ALAT of ASAT graad 3 of 4 (op basis van laboratoriumbevindingen) werden

gemeld bij 2,6% en 1,6% van de patiënten. De mediane tijd tot het intreden van de ALAT-verhoging graad 3 of 4 was 118 dagen en de mediane tijd tot herstel was 14,5 dagen. De mediane tijd tot het intreden van de ASAT-verhoging graad 3 of 4 was 90,5 dagen en de mediane tijd tot herstel was 11 dagen. In de MONARCH 2- en MONARCH 3-studie werden verhogingen van het ALAT en ASAT vaak gemeld (15,1% en 14,2 % respectievelijk) bij patiënten die abemaciclib in combinatie met aromataseremmers of fulvestrant kregen. Verhogingen van ALAT en ASAT graad 3 of 4 (op basis van laboratoriumbevindingen) werden bij 6,1% en 4,2% van de patiënten gemeld. De mediane tijd tot het intreden van een ALAT-verhoging graad 3 of 4 was 57 tot 61 dagen; de mediane tijd tot herstel was 14 dagen. De mediane tijd tot het intreden van een graad 3 of 4 ASAT-verhoging was 71 tot 185 dagen; de mediane tijd tot herstel was 13 tot 15 dagen. Bij patiënten die een ALAT of ASAT-verhoging graad 3 of 4 krijgen, wordt aanbevolen de dosering aan te passen (zie rubriek 4.2).

Creatinine

Hoewel dit geen bijwerking is, blijkt abemaciclib het serumcreatinine te verhogen. In de monarchE-studie had 99,3% van de patiënten verhoging van het serumcreatinine (op basis van laboratoriumbevindingen), en hiervan had 0,5% een verhoging van graad 3 of 4. Bij patiënten die alleen endocriene therapie kregen, meldde 91,0% een verhoging van het serumcreatinine (alle laboratoriumgraden). In de MONARCH 2- en MONARCH 3-studie had 98,3% van de patiënten verhoging van het serumcreatinine (op basis van laboratoriumbevindingen) en bij 1,9% van hen was dit graad 3 of 4. Bij patiënten die alleen een aromataseremmer of fulvestrant kregen, werd bij 78,4% een verhoging van het serumcreatinine (alle laboratoriumgraden) geconstateerd. Abemaciclib blijkt het serumcreatinine te verhogen als gevolg van remming van secretietransporters in de niertubuli zonder beïnvloeding van de glomerulusfunctie (zoals gemeten door de iohexolklaring) (zie rubriek 4.5). In klinisch onderzoek traden verhogingen van het serumcreatinine op in de eerste maand van toediening van abemaciclib; deze bleven gedurende de behandelperiode verhoogd maar stabiel, waren bij stopzetting van de behandeling reversibel en gingen niet gepaard met veranderingen in markers van de nierfunctie, zoals het bloedureum (BUN), cystatine C of berekende glomerulaire filtratiesnelheid op basis van cystatine C.

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

In geval van een overdosering abemaciclib kan vermoeidheid en diarree optreden. Algehele ondersteunende zorg moet worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EF03

Werkingsmechanisme

Abemaciclib is een krachtige en selectieve remmer van cyclineafhankelijke kinases 4 en 6 (CDK4 en CDK6) en is in enzymbepalingen het actiefst tegen cycline D1/CDK4. Abemaciclib voorkomt fosforylering van het retinoblastoomeiwit (Rb), waardoor de progressie van de celcyclus van G1 naar de S-fase van de celdeling wordt geblokkeerd waardoor de tumorgroei wordt onderdrukt. In oestrogeenreceptor-positieve borstkankercellijnen voorkwam aanhoudende doelwitremming met

abemaciclib een rebound van de Rb-fosforylering wat tot celsenescentie en apoptose leidde. *In vitro* zijn de Rb-negatieve en Rb-loze kankercellijnen gewoonlijk minder sensitief voor abemaciclib. In xenotransplantaatmodellen bij borstkanker leidde dagelijkse toediening van abemaciclib zonder onderbrekingen in klinisch relevante concentraties alleen of in combinatie met anti-oestrogenen, tot tumorreductie.

Farmacodynamische effecten

Bij kankerpatiënten remt abemaciclib CDK4 en CDK6 als gevolg van de remming van de fosforylering van Rb en topo-isomerase II alfa, wat upstream van het G1-restrictiepunt tot remming van de celcyclus leidt.

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van abemaciclib op het QTcF-interval is beoordeeld bij 144 patiënten met gevorderde kanker. Er werd geen grote verandering (dat wil zeggen, >20 ms) in het QTcF-interval waargenomen bij de gemiddelde waargenomen maximale abemaciclib concentratie bij steady state na een therapeutisch doseringsschema.

In een analyse van de blootstellingsrespons bij gezonde proefpersonen bij blootstellingen die vergelijkbaar zijn met een dosering van 200 mg tweemaal daags, gaf abemaciclib geen klinisch relevante verlenging van het QTcF-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Vroege borstkanker

Gerandomiseerde fase 3-studie monarchE: Verzenios in combinatie met endocriene therapie

De werkzaamheid en veiligheid van Verzenios in combinatie met adjuvante endocriene therapie zijn beoordeeld in monarchE, een gerandomiseerde, open-label, fase 3-studie met 2 cohorten, bij vrouwen en mannen met HR-positieve, HER2-negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief. Een hoog risico op recidief werd in cohort 1 gedefinieerd door klinische en pathologische kenmerken: ofwel ≥ 4 pALN (positieve axillaire lymfeklieren), of 1-3 pALN en ten minste een van de volgende criteria: tumorgrootte ≥ 5 cm of histologische graad 3.

In totaal werden 5.637 patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar 2 jaar 150 mg Verzenios tweemaal daags plus standaard (naar keuze van de arts) endocriene therapie, of alleen standaard endocriene therapie. Randomisatie werd gestratificeerd naar eerdere chemotherapie, menopauzale status en regio. Mannen werden gestratificeerd als postmenopauzaal. Patiënten hadden definitieve locoregionale therapie voltooid (met of zonder neoadjuvante of adjuvante chemotherapie). Patiënten moesten hersteld zijn van de acute bijwerkingen van eerdere chemotherapie of radiotherapie. Voorafgaand aan randomisatie was een wash-outperiode van 21 dagen na chemotherapie en 14 dagen na radiotherapie noodzakelijk. Voorafgaand aan randomisatie mochten patiënten maximaal 12 weken behandeld zijn met adjuvante endocriene therapie. Adjuvante behandeling met fulvestrant was niet toegestaan als standaard endocriene therapie. Patiënten met ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status 0 of 1 kwamen in aanmerking. Patiënten met een voorgeschiedenis van VTE's werden uitgesloten van de studie. Na afloop van de periode met de studiebehandeling kregen patiënten in beide behandelarmen adjuvante endocriene therapie voor een cumulatieve duur van ten minste 5 jaar en tot 10 jaar, indien medisch geïndiceerd. LHRH-agonisten werden op klinische indicatie gegeven aan mannen en pre- en perimenopauzale vrouwen.

Van de 5.637 gerandomiseerde patiënten werden er 5.120 in cohort 1 geïncludeerd, dit is 91% van de 'intent to treat'-populatie. In cohort 1 waren de demografische patiëntgegevens en de baseline tumorkenmerken tussen de behandelarmen in evenwicht. De mediane leeftijd van de patiënten die deelnamen was ongeveer 51 jaar (spreiding 22-89 jaar), 15% van de patiënten was 65 jaar of ouder, 99% was vrouw, 71% was Kaukasisch, 24% was Aziatisch en 5% overig. 43% van de patiënten was

pre- of perimenopauzaal. De meeste patiënten kregen eerder chemotherapie (36% neo-adjuvant, 62% adjuvant) en radiotherapie (96%). De initiële endocriene therapie die patiënten kregen, was met letrozol (39%), tamoxifen (31%), anastrozol (22%), of exemestaan (8%).

65% van de patiënten had vier of meer positieve lymfeklieren, 41% had een tumor van graad 3 en 24% had een pathologische tumorgrootte van ≥ 5 cm bij de operatie.

Het primaire eindpunt was invasieve ziektevrije overleving (IDFS) bij de ‘intent to treat’-populatie, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste intreden van recidief van ipsilaterale invasieve borsttumoren, recidief van regionaal invasieve borstkanker, recidief op afstand, contralaterale invasieve borstkanker, tweede primaire invasieve niet-borstkanker, of overlijden door welke oorzaak dan ook. Het belangrijkste secundaire eindpunt was afstandsrecidiefvrije overleving (distant relapse free survival, DRFS) in de ‘intent to treat’-populatie, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste intreden van een recidief op afstand of overlijden door welke oorzaak dan ook.

Het primaire doel van de studie werd bereikt bij de vooraf geplande tussentijdse analyse (sluitingsdatum op 16 maart 2020). Een statistisch significante verbetering in IDFS werd waargenomen bij patiënten die Verzenios in combinatie met endocriene therapie kregen versus alleen endocriene therapie in de ‘intent to treat’-populatie. De goedkeuring werd verleend voor de grote subpopulatie, cohort 1.

In een verdere analyse (sluitingsdatum op 1 april 2021) was 91% van de patiënten in cohort 1 klaar met de behandelperiode van 2 jaar en was de mediane duur van de follow-up 27,7 maanden.

De werkzaamheidsresultaten in cohort 1 zijn samengevat in tabel 9 en figuur 1.

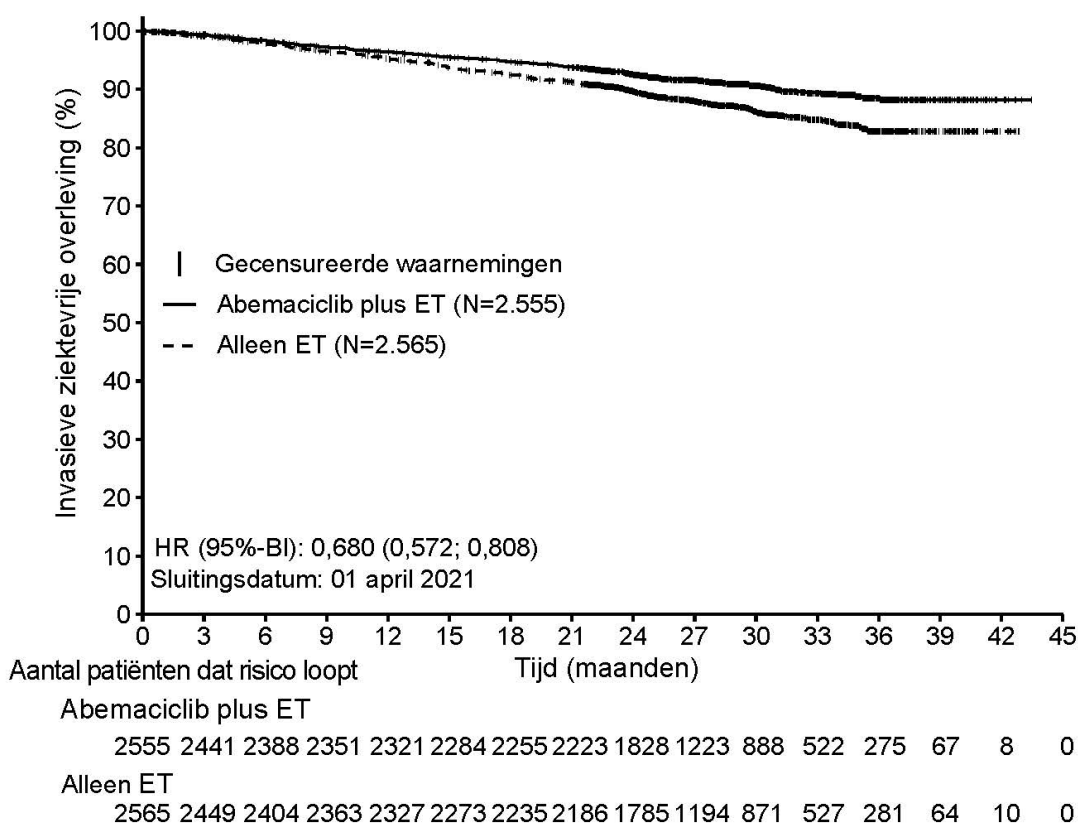
Tabel 9. monarchE: Samenvatting van werkzaamheidsgegevens (cohort 1-populatie)

	Verzenios plus endocriene therapie N = 2.555	Endocriene therapie alleen N = 2.565
Invasieve ziektevrije overleving (IDFS)		
Aantal patiënten met een voorval (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Hazard ratio (95%-BI)	0,680 (0,572; 0,808)	
IDFS op 24 maanden (%, 95%-BI)	92,6 (91,4; 93,5)	89,6 (88,3; 90,8)
Afstandsrecidiefvrije overleving (DRFS)		
Aantal patiënten met een voorval (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Hazard ratio (95%-BI)	0,669 (0,554; 0,809)	
DRFS bij 24 maanden (%, 95%-BI)	94,1 (93,0; 95,0)	91,2 (90,0; 92,3)

Afkorting: BI = betrouwbaarheidsinterval.

Sluitingsdatum van gegevensverzameling = 1 april 2021

Figuur 1. monarchE: Kaplan-Meier plot van de IDFS (beoordeling door de onderzoeker, cohort 1-populatie)



Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; ET = endocriene therapie; HR = hazard ratio;
IDFS = invasieve ziektevrije overleving; N = aantal patiënten in de populatie.
Sluitingsdatum van gegevensverzameling = 01 april 2021

Binnen cohort 1 werd een voordeel waargenomen in subgroepen van patiënten, gedefinieerd door geografische regio, menopauzestatus en eerdere behandeling met chemotherapie.

Gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

Gerandomiseerde fase 3-studie MONARCH 3: Verzenios in combinatie met aromataseremmers

De werkzaamheid en veiligheid van Verzenios in combinatie met een aromataseremmer (anastrozol of letrozol) zijn beoordeeld in MONARCH 3, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie bij vrouwen met HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die in deze ziektesetting nog niet eerder systemische therapie hadden ontvangen. Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar Verzenios 150 mg tweemaal daags plus een niet-steroïdale aromataseremmer welke dagelijks in de aanbevolen dosering werd toegediend of naar placebo plus een niet-steroïdale aromataseremmer toegediend volgens hetzelfde schema. Het primaire eindpunt was de door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (PFS), beoordeeld volgens RECIST 1.1; de belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten waren de objectieve response rate (ORR), de clinical benefit rate (CBR) en de totale overleving (OS).

De mediane leeftijd van geïncludeerde patiënten was 63 jaar (bereik van 32-88). Ongeveer 39% van de patiënten had chemotherapie gekregen en 44% had antihormoontherapie in de (neo)adjuvante setting gekregen. Patiënten die eerdere (neo)adjuvante endocriene therapie kregen, moesten deze therapie ten minste 12 maanden voor randomisatie hebben afgerond. De meeste patiënten (96%) hadden bij baseline metastases. Bij ongeveer 22% van de patiënten was alleen het bot aangetast, 53% van de patiënten had viscerale metastases.

De studie bereikte zijn primaire eindpunt van verbeterde PFS. De primaire werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 10 en figuur 2.

Tabel 10. MONARCH 3: Samenvatting van werkzaamheidsgegevens (beoordeeld door onderzoeker, ‘intent to treat’-populatie)

	Verzenio plus aromataseremmer	Placebo plus aromataseremmer
Progressievrije overleving	N = 328	N = 165
Door onderzoeker beoordeeld, aantal voorvallen (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Mediaan [maanden] (95%-BI)	28,18 (23,51; NB)	14,76 (11,24; 19,20)
Hazard ratio (95%-BI) en p-waarde	0,540 (0,418; 0,698); p = 0,000002	
Onafhankelijke radiologische beoordeling, aantal voorvallen (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Mediaan [maanden] (95%-BI)	NB (NB; NB)	19,36 (16,37; 27,91)
Hazard ratio (95%-BI) en p-waarde	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Objectieve response rate^b [%] (95%-BI)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Duur van respons [maanden] (95%-BI)	27,39 (25,74; NB)	17,46 (11,21; 22,19)
Objectieve respons voor patiënten met meetbare ziekte^a	N = 267	N = 132
Objectieve response rate ^b [%] (95%-BI)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Volledige respons, (%)	3,4	0
Gedeeltelijke respons, (%)	57,7	45,5
Clinical benefit rate^c (meetbare ziekte) [%] (95%-BI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

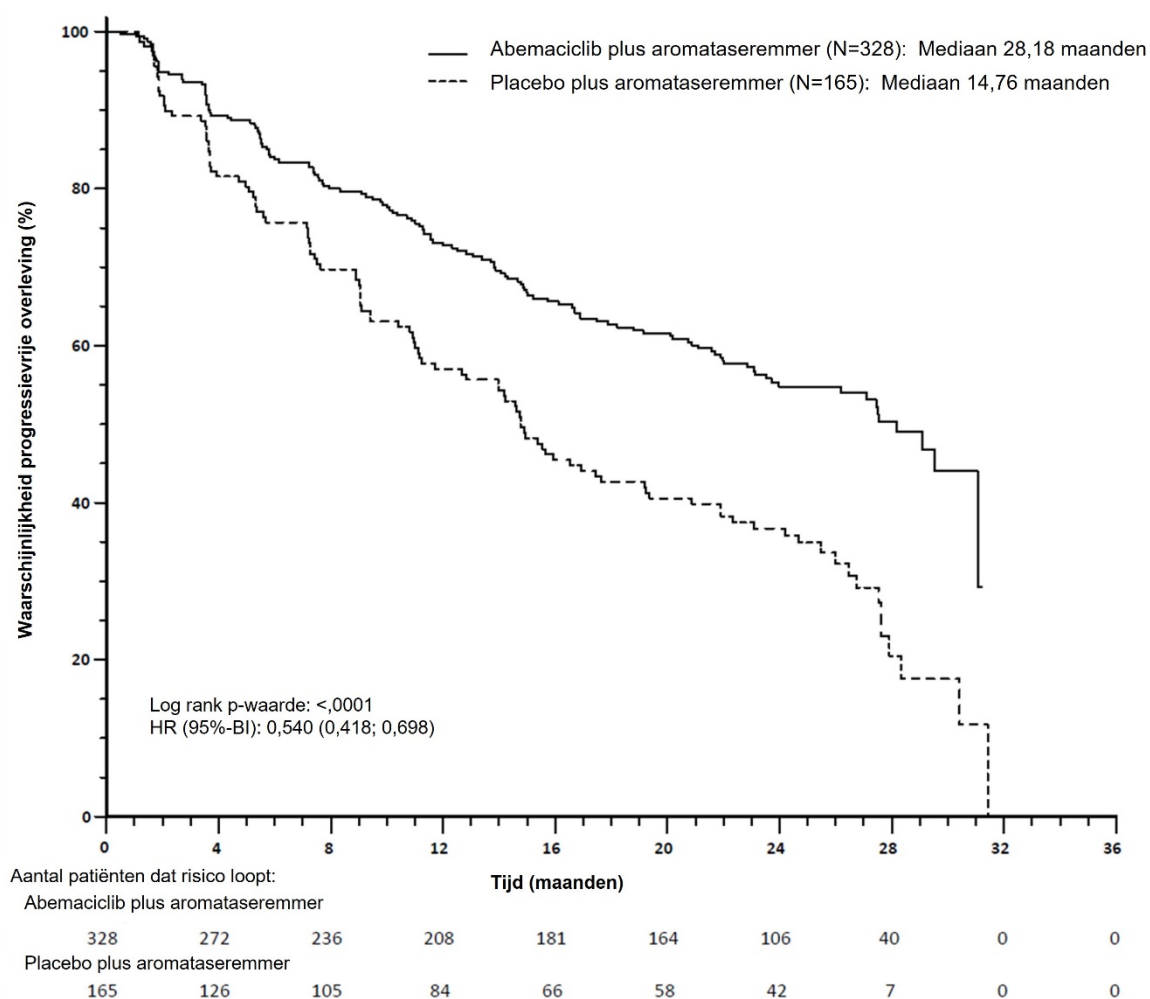
^a Meetbare ziekte gedefinieerd volgens RECIST versie 1.1

^b Volledige respons + gedeeltelijke respons

^c Volledige respons + gedeeltelijke respons + stabiele ziekte gedurende ≥ 6 maanden

N = aantal patiënten; BI = betrouwbaarheidsinterval; NB = niet bereikt.

Figuur 2. MONARCH 3: Kaplan-Meierplot van progressievrije overleving (door onderzoeker beoordeeld, 'intent to treat'-populatie)



De progressievrije overleving (PFS) was in de arm met Verzenios plus aromataseremmer (AI) significant verlengd (HR van 0,540 [95%-BI: 0,418; 0,698]); de mediane PFS was 28,18 maanden in de arm met Verzenios plus AI en 14,76 maanden in de arm met placebo plus AI. Deze resultaten wijzen op een klinisch betekenisvolle verlaging van het risico op ziekteprogressie of overlijden van 46% voor patiënten behandeld met abemaciclib plus een aromataseremmer.

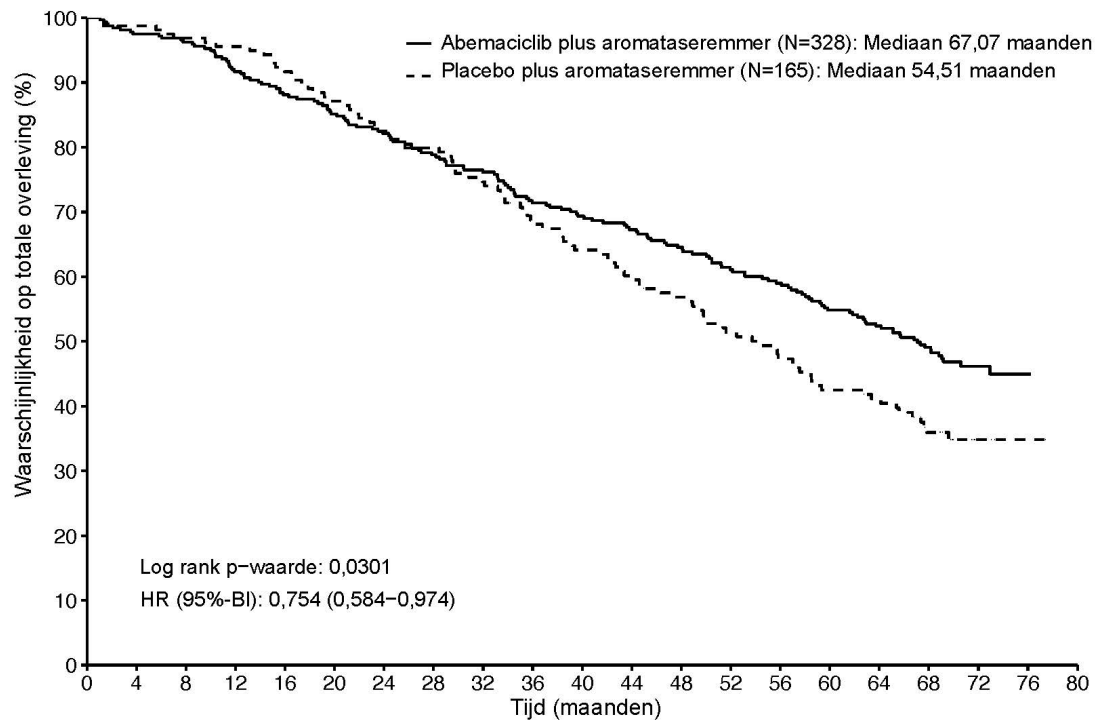
De gegevens met betrekking tot algehele overleving waren bij de finale PFS-analyse niet volledig (93 voorvallen in de twee armen waargenomen). De HR was 1,057 [95%-BI: 0,683; 1,633], $p = 0,8017$.

Een serie vooraf gespecificeerde subgroep-PFS analyses liet consistente resultaten zien in alle patiëntsubgroepen, waaronder leeftijd (< 65 of ≥ 65 jaar), ziekte locatie, ziektesetting (*de novo* gemetastaseerd versus recidiverend gemetastaseerd versus lokaal gevorderd recidiverend), aanwezigheid van meetbare ziekte, progesteronreceptorstatus, en ECOG performance status bij baseline. Een verlaging van het risico op ziekteprogressie of overlijden is waargenomen bij patiënten met viscerale ziekte (HR van 0,567 [95%-BI: 0,407; 0,789], mediane PFS 21,6 maanden versus 14,0 maanden); bij patiënten met ziekte in alleen bot (HR van 0,565 [95%-BI: 0,306; 1,044]); en bij patiënten met meetbare ziekte (HR van 0,517 [95%-BI: 0,392; 0,681]).

In de eerste OS interim analyse zijn 197 voorvallen waargenomen in de twee armen en de HR was 0,786 (95%-BI: 0,589; 1,049).

Bij de tweede OS interim analyse zijn 255 voorvallen waargenomen in de twee armen. De mediane OS was 67,1 maanden in de arm met abemaciclib plus AI en 54,5 maanden in de arm met placebo plus AI. Aangezien de waargenomen HR van 0,754 (95%-BI: 0,584; 0,974) geen statistische significantie bereikte (Figuur 3), gaat het onderzoek door om de totale overleving volledig te karakteriseren.

Figuur 3. MONARCH 3: Kaplan-Meierplot van de totale overleving ('intent to treat'-populatie)



Aantal patiënten dat risico loopt:

Abemaciclib plus aromataseremmer

328 310 300 281 268 258 248 236 226 211 202 196 187 177 170 157 150 120 52 2 0

Placebo plus aromataseremmer

165 158 151 148 142 133 126 122 114 104 97 91 84 76 69 62 59 45 18 1 0

Gerandomiseerde fase 3-studie MONARCH 2: Verzenios in combinatie met fulvestrant

De werkzaamheid en veiligheid van Verzenios in combinatie met fulvestrant zijn beoordeeld in MONARCH 2, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie bij vrouwen met HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar Verzenios 150 mg tweemaal daags plus fulvestrant 500 mg met intervallen van een maand, waarbij twee weken na de eerste dosering een extra dosis van 500 mg werd gegeven, of naar placebo plus fulvestrant volgens hetzelfde schema. Het primaire eindpunt was de door de onderzoeker beoordeelde PFS, beoordeeld volgens RECIST 1.1; de belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten waren objectieve respons rate (ORR), clinical benefit rate (CBR) en totale overleving (OS).

De mediane leeftijd van geïncludeerde patiënten was 60 jaar (bereik 32-91 jaar). In elke behandelingsarm waren de meeste patiënten blank; zij hadden geen chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte ontvangen. 17% van de patiënten was pre/perimenopauzaal met ovariële suppressie met een GnRH-agonist. Ongeveer 56% van de patiënten had viscerale metastases. Ongeveer 25% van de patiënten had primaire resistentie tegen endocriene therapie (progressie op endocriene therapie binnen de eerste 2 jaar van adjuvante endocriene therapie of binnen de eerste 6 maanden op eerstelijns endocriene therapie voor gemetastaseerde borstkanker) en de meerderheid ontwikkelde de endocriene resistentie pas later. 59% van de patiënten kreeg recentelijk endocriene therapie in de (neo)adjuvante setting en 38% in gemetastaseerde setting.

De studie bereikte zijn primaire eindpunt van verbetering van de PFS. De primaire werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 11 en figuur 4.

Tabel 11. MONARCH 2: Samenvatting van werkzaamheidsgegevens (beoordeeld door onderzoeker, ‘intent to treat’-populatie)

	Verzenios plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Progressievrije overleving	N = 446	N = 223
Door onderzoeker beoordeeld, aantal voorvallen (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediaan [maanden] (95%-BI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Hazard ratio (95%-BI) en p-waarde	0,553 (0,449; 0,681); p = 0,0000001	
Onafhankelijke radiologische beoordeling, aantal voorvallen (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Mediaan [maanden] (95%-BI)	22,4 (18,3; NB)	10,2 (5,8; 14,0)
Hazard ratio (95%-BI) en p-waarde	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,000001	
Objectieve response rate^b [%] (95%-BI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Duur van respons [maanden] (95%-BI)	NB (18,05; NB)	25,6 (11,9; 25,6)
Objectieve respons voor patiënten met meetbare ziekte^a	N = 318	N = 164
Objectieve response rate ^b [%] (95%-BI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Volledige respons, (%)	3,5	0
Gedeeltelijke respons, (%)	44,7	21,3
Clinical benefit rate^c (meetbare ziekte) [%] (95%-BI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

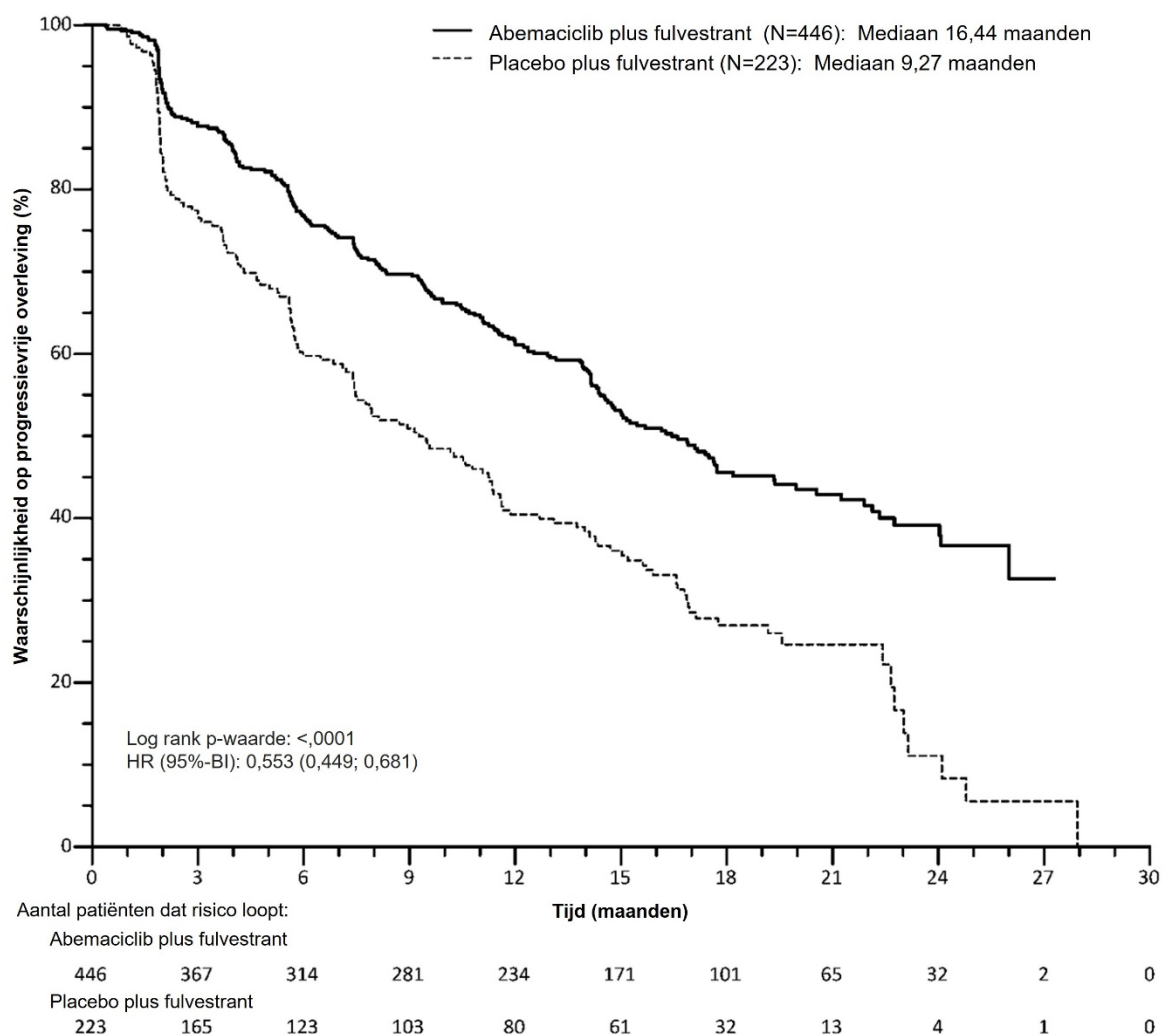
^a Meetbare ziekte gedefinieerd volgens RECIST versie 1.1

^b Volledige respons + gedeeltelijke respons

^c Volledige respons + gedeeltelijke respons + stabiele ziekte gedurende ≥6 maanden

N = aantal patiënten; BI = betrouwbaarheidsinterval; NB = niet bereikt.

Figuur 4. MONARCH 2: Kaplan-Meierplot van progressievrije overleving (door onderzoeker beoordeeld, 'intent to treat'-populatie)



De mediane PFS was in de arm met Verzenios plus fulvestrant significant verlengd (HR van 0,553 [95%-BI: 0,449; 0,681]); de mediane PFS was 16,4 maanden versus 9,3 maanden in de arm met placebo plus fulvestrant. Deze resultaten wijzen op een klinisch betekenisvolle verlaging van het risico op ziekteprogressie of overlijden van 44,7% en een verbetering van 7,2 maanden van de mediane PFS voor patiënten behandeld met Verzenios plus fulvestrant. Verzenios plus fulvestrant gaf een verlenging van de progressievrije overleving zonder een klinisch betekenisvolle of aanzienlijke vermindering van de gezondheidgerelateerde levenskwaliteit.

Een serie vooraf gespecificeerde subgroep-PFS analyses liet consistente resultaten zien in alle patiëntsubgroepen, waaronder leeftijd (< 65 of ≥ 65 jaar), ras, geografisch gebied, ziektelocatie, resistentie tegen endocriene therapie, aanwezigheid van meetbare ziekte, progesteronreceptorstatus en menopauzale status. Een verlaging van het risico op ziekteprogressie of overlijden is waargenomen bij patiënten met viscerale ziekte (HR van 0,481 [95%-BI: 0,369; 0,627], mediane PFS 14,7 maanden versus 6,5 maanden); bij patiënten met ziekte in alleen bot (HR van 0,543 [95%-BI: 0,355; 0,833]); en bij patiënten met meetbare ziekte (HR van 0,523 [95%-BI: 0,412; 0,644]). Bij patiënten die pre/perimenopauzaal waren, was de hazard ratio 0,415 (95%-BI: 0,246; 0,698); bij patiënten die progesteronreceptor-negatief waren, was de HR 0,509 (95%-BI: 0,325; 0,797).

In een subgroep met lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte zonder eerder endocriene therapie was de PSF ook consistent.

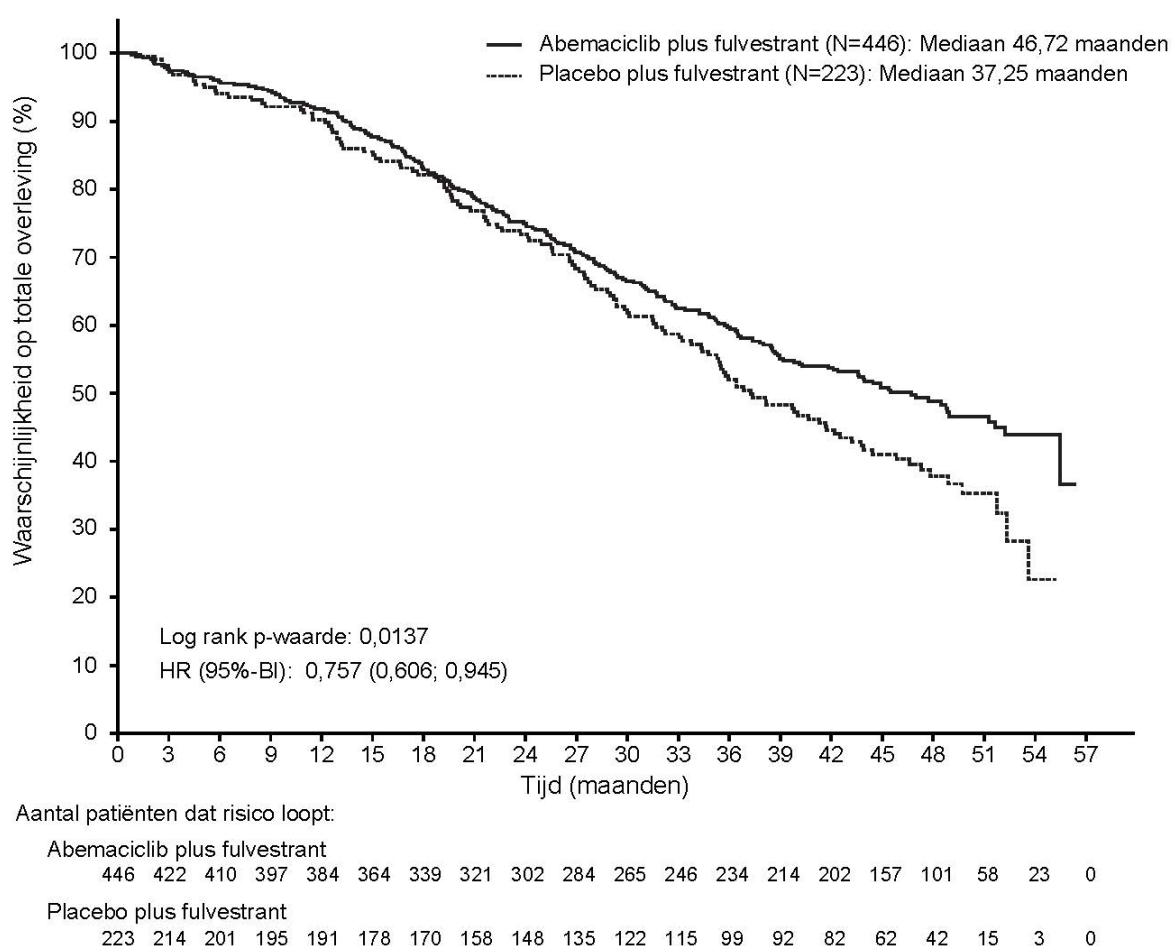
De analyse van de totale overleving in de ITT-populatie liet een statistisch significante verbetering zien bij patiënten die Verzenios plus fulvestrant kregen vergeleken met patiënten die placebo plus fulvestrant kregen. De resultaten van totale overleving zijn samengevat in tabel 12 en figuur 5.

Tabel 12. MONARCH 2: samenvatting van de gegevens over de totale overleving ('intent to treat'-populatie)

	Verzenios plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Totale overleving	N = 446	N = 223
Aantal voorvallen (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Mediaan OS [maanden] (95%-BI)	46,7 (39,2; 52,2)	37,3 (34,4; 43,2)
Hazard ratio (95%-BI)	0,757 (0,606; 0,945)	
p-waarde	0,0137	

N = aantal patiënten; BI = betrouwbaarheidsinterval; OS = totale overleving

Figuur 5. MONARCH 2: Kaplan-Meierplot van de totale overleving ('intent to treat'-populatie)



Analyses van totale overleving naar stratificatiefactoren lieten een OS HR zien van 0,675 (95%-BI: 0,511; 0,891) bij patiënten met viscerale ziekte en 0,686 (95%-BI: 0,451; 1,043) bij patiënten met primaire endocriene resistentie.

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 Verzenios in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van abemaciclib is langzaam, met een $T_{\max}$ van 8 uur en een gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 45%. In het therapeutisch doseringsbereik van 50-200 mg is de toename van de plasmablootstelling (AUC) en $C_{\max}$ ongeveer dosisproportioneel. Steady state werd binnen 5 dagen bereikt na herhaalde tweemaal daagse toediening, en abemaciclib accumuleerde met een geometrisch gemiddelde accumulatiefactor van 3,7 (58% CV) en 5,8 (65% CV) op basis van respectievelijk $C_{\max}$ en AUC. Een vetrijke maaltijd verhoogde de gecombineerde AUC van abemaciclib en zijn actieve metabolieten met 9% en verhoogde de $C_{\max}$ met 26%. Deze veranderingen werden niet klinisch relevant geacht. Daarom kan abemaciclib met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Abemaciclib wordt bij mensen in hoge mate aan plasma-eiwitten gebonden (gemiddelde gebonden fractie ongeveer 96% tot 98%). Het geometrisch gemiddelde systemische verdelingsvolume is ongeveer 750 l (69% CV), wat erop wijst dat abemaciclib naar weefsels wordt verdeeld.

Concentraties van abemaciclib en zijn actieve metabolieten in de liquor zijn vergelijkbaar met ongebonden plasmaconcentraties.

Biotransformatie

Hepatisch metabolisme is de voornaamste klaringroute voor abemaciclib. Abemaciclib wordt vooral door cytochroom P450 (CYP) 3A4 in verschillende metabolieten afgebroken. De voornaamste biotransformatie is hydroxylatie tot een metaboliet die circuleert met een AUC die 77% is van het originele geneesmiddel. Daarnaast is er vorming van N-desethyl- en N-desethylhydroxy-metabolieten die circuleren met een AUC die respectievelijk 39% en 15% zijn van het originele geneesmiddel. Deze circulerende metabolieten zijn actief met dezelfde potentie als abemaciclib.

Eliminatie

De geometrisch gemiddelde hepatische klaring (CL) van abemaciclib was 21,8 l/u (39,8% CV) en de gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd voor abemaciclib bij patiënten was 24,8 uur (52,1% CV). Na een eenmalige orale dosis [^{14}C] abemaciclib, werd ongeveer 81% van de dosis met de feces en 3,4% met de urine uitgescheiden. Het grootste deel van de met de feces uitgescheiden dosis bestond uit metabolieten.

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht

Leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht hadden geen effect op de blootstelling aan abemaciclib in een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met kanker (135 mannen en 859 vrouwen; leeftijdsbereik 24-91 jaar; en lichaamsgewicht van 36 tot 175 kg).

Leverfunctiestoornis

Abemaciclib wordt in de lever gemetaboliseerd. Een lichte (Child Pugh A) en matige (Child Pugh B) leverfunctiestoornis had geen effect op de blootstelling aan abemaciclib. Bij proefpersonen met een ernstige (Child Pugh C) leverfunctiestoornis, nam de AUC_{∞} van abemaciclib en de voor ongebonden potentie gecorrigeerde abemaciclib plus zijn actieve metabolieten respectievelijk 2,1-voudig en 2,4-voudig toe. De halfwaardetijd van abemaciclib nam toe van 24 naar 55 uur (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De renale klaring van abemaciclib en zijn metabolieten is gering. Een lichte en matige nierfunctiestoornis had geen effect op de blootstelling aan abemaciclib. Er zijn geen gegevens bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, nierziekte in het eindstadium of patiënten die gedialyseerd worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De primaire bevindingen in doelorganen die mogelijk relevant zijn voor mensen, traden op in het maag-darmkanaal, in de hematolymfopoëtische organen, en in de mannelijke voortplantingsorganen bij muizen, ratten en honden. Deze werden waargenomen in studies die tot 13 weken duurden. Effecten op ogen en hartkleppen traden alleen op bij knaagdieren bij klinisch relevante blootstellingen. Effecten in longen en skeletspieren traden alleen op bij knaagdieren bij blootstellingen die ten minste tweemaal hoger waren dan de blootstelling aan mensen. Effecten op de nieren traden alleen op bij knaagdieren bij blootstellingen die ten minste 6 keer hoger waren dan de blootstelling aan mensen. Aan het einde van de 28-daagse herstelperiode werd volledig of gedeeltelijk herstel van alle bevindingen in doelorganen waargenomen, met uitzondering van de mannelijke voortplantingsorganen.

Genotoxiciteit

Abemaciclib was niet mutageen in een bacterial reverse mutation (Ames)-bepaling, was niet clastogeen in een *in vitro* chromosoomaberratieassay in menselijke lymfocyten uit perifere bloed, en was niet clastogeen in een *in vivo* micronucleustest op beenmerg van de rat.

Carcinogeniteit

Abemaciclib werd beoordeeld op carcinogeniteit in studies van 2 jaar met ratten en muizen. Bij blootstellingen van ongeveer 1,5 keer de klinische blootstelling bij de mens resulteerde dagelijkse orale toediening van abemaciclib bij mannelijke ratten in goedaardige interstitiële celadenomen van de testikels. Bovendien werd interstitiële celhyperplasie waargenomen bij blootstellingen van ongeveer 0,1 keer de klinische blootstelling bij de mens. Het is niet bekend of deze effecten zich ook naar de mens zullen vertalen. Er waren geen neoplastische bevindingen bij muizen of vrouwelijke ratten die het gevolg waren van toediening van abemaciclib.

Verminderde vruchtbaarheid

Abemaciclib kan de vruchtbaarheid verminderen bij vruchtbare mannen. Met abemaciclib verband houdende bevindingen in de testis, bijbal, prostaat en zaadblaasjes, in toxiciteitsstudies met herhaalde doses met een duur tot 3 maanden, betroffen een verlaagd orgaangewicht, intratubulair cel-debris, hypospermie, tubulaire verwijding, atrofie en degeneratie/necrose. Deze effecten traden op bij ratten en honden bij blootstellingen van respectievelijk ongeveer 2 en 0,02 keer de klinische blootstelling bij de mens. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke ratten had abemaciclib geen effecten op het reproductievermogen.

In een onderzoek naar vruchtbaarheid bij vrouwelijke ratten en vroege embryonale ontwikkeling en in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering had abemaciclib geen enkel effect op het reproductievermogen. Tevens had abemaciclib geen belangrijke effecten op het vrouwelijke voortplantingssysteem, die wijzen op een risico op verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen.

Ontwikkelingstoxiciteit

Abemaciclib was teratogeen en veroorzaakte een verminderd foetusgewicht bij een blootstelling van het moederdier die overeenkwam met de aanbevolen dosering bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

croscarmellose natrium
lactosemonohydraat
microkristallijne cellulose
colloïdaal waterhoudend silicium
natriumstearylumaraat

Filmomhulling

Verzenios 50 mg filmomhulde tabletten

polyvinylalcohol (E1203)
titaandioxide (E171)
macrogol (E1521)
talk (E553b)
ijzeroxide geel (E172)
ijzeroxide rood (E172)

Verzenios 100 mg filmomhulde tabletten

polyvinylalcohol (E1203)
titaandioxide (E171)
macrogol (E1521)
talk (E553b)

Verzenios 150 mg filmomhulde tabletten

polyvinylalcohol (E1203)
titaandioxide (E171)
macrogol (E1521)
talk (E553b)
ijzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PCTFE/PE/PVC blisterverpakkingen verzegeld met aluminiumfolie in verpakkingen van 14, 28, 42, 56, 70 of 168 filmomhulde tabletten.

28 x 1 filmomhulde tabletten in aluminium/geperforeerde aluminium eenheidsdosisblisterverpakkingen.

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/1/18/1307/001
EU/1/18/1307/002
EU/1/18/1307/003
EU/1/18/1307/004
EU/1/18/1307/005
EU/1/18/1307/006
EU/1/18/1307/007
EU/1/18/1307/008
EU/1/18/1307/009
EU/1/18/1307/010
EU/1/18/1307/011
EU/1/18/1307/012
EU/1/18/1307/013
EU/1/18/1307/014
EU/1/18/1307/015
EU/1/18/1307/016
EU/1/18/1307/017
EU/1/18/1307/018
EU/1/18/1307/019
EU/1/18/1307/020
EU/1/18/1307/021

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1 april 2022

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