

▼ 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**

Calquence 100 mg harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke harde capsule bevat 100 mg acalabrutinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule (capsule).

Gele capsule, blauwe kap, harde capsule maat 1 (20 mm), met het opschrift "ACA 100 mg" in zwarte inkt.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Calquence als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL).

Calquence als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één andere therapie hebben gehad.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met dit geneesmiddel moet worden gestart en plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

#### Dosering

De aanbevolen dosering is 100 mg acalabrutinib tweemaal daags (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 200 mg). Raadpleeg de productinformatie van obinutuzumab voor informatie over de aanbevolen dosering obinutuzumab.

Het dosisinterval is ongeveer 12 uur.

De behandeling met Calquence moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit.

## Dosisaanpassing

### *Bijwerkingen*

Aanbevolen dosisaanpassingen van Calquence vanwege bijwerkingen van graad  $\geq 3$  staan vermeld in tabel 1.

**Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen\***

<b>Bijwerking</b>	<b>Optreden van de bijwerking</b>	<b>Dosisaanpassing</b> (Startdosis = 100 mg om de 12 uur ongeveer)
Trombocytopenie graad 3 met bloeding, trombocytopenie graad 4 of neutropenie graad 4 die langer duurt dan 7 dagen  Niet-hematologische toxiciteiten graad 3 of hoger	Eerste en tweede keer	Onderbreek Calquence Zodra toxiciteit is afgenomen tot graad 1 of de uitgangswaarde, kan Calquence hervat worden met 100 mg om de 12 uur ongeveer
	Derde keer	Onderbreek Calquence Zodra toxiciteit is afgenomen tot graad 1 of de uitgangswaarde, kan Calquence hervat worden met een lagere frequentie van 100 mg eenmaal daags
	Vierde keer	Stop met Calquence

\*Bijwerkingen beoordeeld aan de hand van de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versie 4.03.

### *Interacties*

Aanbevelingen wat betreft het gebruik van Calquence met CYP3A-remmers of -inductoren en maagzuurremmers staan in tabel 2 (zie rubriek 4.5).

**Tabel 2. Gebruik met CYP3A-remmers of -inductoren en maagzuurremmers**

	<b>Gelijktijdig toegediend geneesmiddel</b>	<b>Aanbevolen Calquence gebruik</b>
<b>CYP3A-remmers</b>	Sterke CYP3A-remmer	Vermijd gelijktijdig gebruik.  Onderbreek Calquence als deze remmers kortdurend worden gebruikt (zoals middelen tegen infecties voor maximaal zeven dagen).
	Matige CYP3A-remmer	Geen dosisaanpassing. Monitor patiënten zorgvuldig op bijwerkingen indien ze matige CYP3A-remmers gebruiken.
	Lichte CYP3A-remmer	Geen dosisaanpassing.
<b>CYP3A-inductoren</b>	Sterke CYP3A-inductor	Vermijd gelijktijdig gebruik.
<b>Maagzuurremmers</b>	Protonpompremmers	Vermijd gelijktijdig gebruik.
	H2-receptorantagonisten	Neem Calquence 2 uur voor (of 10 uur na) een H2-receptorantagonist.

	Maagzuurremmers	Het interval tussen het innemen van de geneesmiddelen moet ten minste 2 uur zijn.
--	-----------------	---

### Gemiste dosis

Als een patiënt een dosis Calquence mist en er meer dan drie uur zijn verstreken, moet de patiënt geïnstrueerd worden om de volgende dosis op het gebruikelijke geplande tijdstip in te nemen. Er mag geen dubbele dosis Calquence worden genomen om een gemiste dosis in te halen.

### Speciale patiëntengroepen

#### *Ouderen*

Voor oudere patiënten (leeftijd  $\geq$  65 jaar) is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

#### *Nierinsufficiëntie*

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie werden behandeld in klinische onderzoeken met Calquence. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (meer dan 30 ml/min creatinineklaring). Hydratatie moeten worden gehandhaafd en de serumcreatininespiegel moet periodiek worden gecontroleerd. Calquence dient alleen aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ( $<$  30 ml/min creatinineklaring) toegediend te worden als het voordeel opweegt tegen het risico en deze patiënten dienen nauwlettend gemonitord te worden op tekenen van toxiciteit. Er zijn geen gegevens over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A, Child-Pugh B, of totaalbilirubine tussen 1,5-3 keer de bovengrens van normaal [ULN] en eventuele ASAT-waarde). Patiënten met matige leverinsufficiëntie moeten echter nauwgezet worden gemonitord op tekenen van toxiciteit. Het is niet aanbevolen om Calquence te gebruiken bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C of totaalbilirubine  $>$  3 keer de ULN en elke ASAT-waarde) (zie rubriek 5.2).

#### *Ernstige hartziekte*

Patiënten met een ernstige cardiovasculaire ziekte werden uitgesloten van klinische onderzoeken met Calquence.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Calquence bij kinderen of adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Calquence is voor oraal gebruik. De capsules moeten in hun geheel met water doorgeslikt worden, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip, met of zonder voedsel (zie rubriek 4.5). De capsules mogen niet worden gekauwd, opgelost of geopend, want dit kan de absorptie van het geneesmiddel in het lichaam beïnvloeden.

### 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

#### Hemorragie

Ernstige hemorragische voorvallen waaronder bloeding in het centrale zenuwstelsel en gastro-intestinale bloeding, sommige met fatale afloop, zijn opgetreden bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Deze voorvallen zijn opgetreden bij patiënten met en zonder trombocytopenie. In het algemeen waren de bloedingsvoorvallen minder ernstige voorvallen zoals blauwe plekken en petechiën (zie rubriek 4.8).

Het mechanisme van de bloedingsvoorvallen is onduidelijk.

Patiënten die antitrombotische middelen gebruiken, kunnen een verhoogd risico hebben op hemorragie. Wees voorzichtig met antitrombotische middelen en overweeg aanvullende monitoring op tekenen van bloeding wanneer gelijktijdig gebruik medisch noodzakelijk is. Warfarine of andere vitamine K-antagonisten dienen niet gelijktijdig met Calquence toegediend te worden.

Overweeg de baten-risicoverhouding van het tijdelijk stopzetten van Calquence gedurende ten minste 3 dagen voor en na een operatie.

#### Infecties

Ernstige infecties (bacteriële, virale of schimmelinfecties), waaronder fatale voorvallen, zijn opgetreden bij patiënten met hematologische maligniteiten die werden behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Deze infecties traden voornamelijk op in de afwezigheid van neutropenie van graad 3 of 4, waarbij neutropenische infectie werd gemeld bij 1,9% van alle patiënten. Infecties door reactivering van hepatitis B-virus (HBV) en herpes zoster-virus (HZV), aspergillose en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn opgetreden (zie rubriek 4.8).

#### *Virale reactivering*

Gevallen van reactivering van hepatitis B zijn gemeld bij patiënten die Calquence kregen. Hepatitis B-virus (HBV) status moet worden vastgesteld voordat begonnen wordt met de behandeling met Calquence. Indien patiënten een positieve hepatitis B-serologie hebben, dient een deskundige op het gebied van leverziekte te worden geraadpleegd voordat begonnen wordt met de behandeling en moet de patiënt worden gemonitord en behandeld volgens de lokale medische normen ter preventie van reactivering van hepatitis B.

Er zijn gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), waaronder fatale gevallen, gemeld na gebruik van Calquence binnen de context van een eerdere of gelijktijdige immunosuppressieve therapie. Artsen dienen PML te overwegen bij de differentiële diagnose bij patiënten met nieuwe of verslechterende neurologische of cognitieve klachten of verschijnselen of nieuwe of verslechterende klachten of verschijnselen betreffende het gedrag. Als PML wordt vermoed, dienen vervolgens geschikte diagnostische onderzoeken te worden uitgevoerd en de behandeling met Calquence moet worden uitgesteld tot PML is uitgesloten. Als er enige twijfel bestaat, dienen doorverwijzing naar een neuroloog en passende diagnostische maatregelen voor PML, waaronder MRI-scan bij voorkeur met contrastmiddel, testen van cerebrospinaal vocht (CSF) op JC-viraal DNA en herhaalde neurologische beoordelingen, te worden overwogen.

Overweeg profylaxe volgens de zorgstandaard bij patiënten met een grotere kans op opportunistische infecties. Monitor patiënten op klachten en verschijnselen van infectie en behandel op medisch passende wijze.

### Cytopenieën

Tijdens de behandeling optredende cytopenieën van graad 3 of 4, waaronder neutropenie, anemie en trombocytopenie, zijn waargenomen bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Monitor het volledige bloedbeeld zoals medisch geïndiceerd (zie rubriek 4.8).

### Tweede primaire maligniteiten

Tweede primaire maligniteiten, waaronder huid- en niet-huidkanker, traden op bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Huidkanker werd vaak gemeld. Monitor patiënten op het optreden van huidkanker en adviseer bescherming tegen blootstelling aan zonlicht (zie rubriek 4.8 en 5.3).

### Atriumfibrilleren

Atriumfibrilleren/-flutter trad op bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Monitor op symptomen (bijv. hartkloppingen, duizeligheid, syncope, pijn op de borst, dyspneu) van atriumfibrilleren en atriumflutter en maak een ECG als dit medisch geïndiceerd is (zie rubriek 4.2 en 4.5). Bij patiënten die atriumfibrilleren ontwikkelen tijdens behandeling met Calquence, dient een grondige beoordeling van het risico op trombo-embolische aandoeningen te worden uitgevoerd. Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolische aandoeningen, dient een strak gecontroleerde behandeling met antistollingsmiddelen en alternatieve behandelingsmogelijkheden voor Calquence te worden overwogen.

### Overige geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A-remmers met Calquence kan leiden tot verhoogde blootstelling aan acalabrutinib en dus een hoger risico op toxiciteit. Daarentegen kan gelijktijdige toediening van CYP3A-inductoren leiden tot een verlaagde blootstelling aan acalabrutinib en daarmee tot een risico op verminderde werkzaamheid. Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A-remmers dient vermeden te worden. Als deze remmers kortdurend gebruikt zullen worden (zoals middelen tegen infecties voor maximaal zeven dagen), dient de behandeling met Calquence onderbroken te worden. Patiënten moeten nauwgezet worden gemonitord op tekenen van toxiciteit als een matige CYP3A-remmer gebruikt wordt (zie rubriek 4.2 en 4.5). Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-inductoren dient te worden vermeden vanwege het risico van een gebrek aan werkzaamheid.

### Calquence bevat 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**

Acalabrutinib en zijn actieve metabool worden voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom-P450-enzym 3A4 (CYP3A4) en beide stoffen zijn substraten voor P-gp en borstkankerresistent eiwit (BCRP).

### Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van acalabrutinib kunnen verhogen

### *CYP3A/P-gp-remmers*

Gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A/P-gp-remmer (200 mg itraconazol eenmaal daags gedurende 5 dagen) verhoogde de  $C_{max}$  en AUC van acalabrutinib respectievelijk 3,9 maal en 5,0 maal bij gezonde proefpersonen (N=17).

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A/P-gp-remmers dient vermeden te worden. Als sterke CYP3A/P-gp-remmers (bijv. ketoconazol, conivaptan, clarithromycine, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) kortdurend worden gebruikt, dient de behandeling met Calquence onderbroken te worden (zie rubriek 4.2).

### Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van acalabrutinib kunnen verlagen

#### *CYP3A-inductoren*

Gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A-inductor (600 mg rifampicine eenmaal daags gedurende 9 dagen) verminderde de  $C_{max}$  en AUC van acalabrutinib met respectievelijk 68% en 77% bij gezonde proefpersonen (N=24).

Gelijktijdig gebruik van sterke inductoren van de CYP3A-activiteit (bijv. fenytoïne, rifampicine, carbamazepine) dient vermeden te worden. Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid, wat de plasmaconcentraties van acalabrutinib onvoorspelbaar kan verlagen, dient vermeden te worden.

#### *Maagzuurremmende geneesmiddelen*

De oplosbaarheid van acalabrutinib neemt af bij een toenemende pH. Gelijktijdige toediening van acalabrutinib met een maagzuurremmer (1 g calciumcarbonaat) verminderde de AUC van acalabrutinib met 53% bij gezonde proefpersonen. Gelijktijdige toediening met een protonpompremmer (omeprazol 40 mg gedurende 5 dagen) verminderde de AUC van acalabrutinib met 43%.

Als behandeling met een zuurremmend middel nodig is, overweeg dan een maagzuurremmer (bijv. calciumcarbonaat) of een H<sub>2</sub>-receptorantagonist (bijv. ranitidine of famotidine). Voor gebruik met maagzuurremmers dient het interval tussen de inname van de geneesmiddelen ten minste 2 uur te zijn (zie rubriek 4.2). Voor gebruik met H<sub>2</sub>-receptorantagonisten dient Calquence 2 uur voorafgaand aan (of 10 uur na) een H<sub>2</sub>-receptorantagonist ingenomen te worden.

Vanwege het langdurige effect van protonpompremmers wordt de interactie tussen protonpompremmers en Calquence mogelijk niet weggenomen door de doses te scheiden en daarom dient gelijktijdig gebruik vermeden te worden. (zie rubriek 4.2).

### Werkzame stoffen waarvan de plasmaconcentraties kunnen veranderen door Calquence

#### *CYP3A-substraten*

Op basis van *in-vitro*-gegevens, kan niet worden uitgesloten dat acalabrutinib een remmer is van CYP3A4 op intestinaal niveau en daardoor mogelijk de blootstelling van CYP3A4-substraten, gevoelig voor CYP3A-darmmetabolisme, kan vergroten. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij gelijktijdige toediening van acalabrutinib met CYP3A4-substraten die oraal toegediend worden met een nauw therapeutisch bereik (bijv. cyclosporine, ergotamine, pimozide).

#### *Effect van acalabrutinib op CYP1A2-substraten*

*In-vitro*-onderzoeken duiden aan dat acalabrutinib CYP1A2 induceert. Gelijktijdige toediening van acalabrutinib met CYP1A2-substraten (bijv. theofylline, cafeïne) kan hun blootstelling verlagen.

*Effecten van acalabrutinib en zijn actieve metaboliet, ACP-5862, op geneesmiddeltransportsystemen*

Acalabrutinib kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan gelijktijdig toegediende BCRP-substraten (bijv. methotrexaat) door remming van intestinale BCRP (zie rubriek 5.2). Om de potentie van een interactie in het gastro-intestinale kanaal te minimaliseren, dienen orale BCRP-substraten met een nauw therapeutisch bereik, zoals methotrexaat, minimaal 6 uur vóór of na acalabrutinib ingenomen te worden.

ACP-5862 kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan gelijktijdig toegediende MATE1-substraten (bijv. metformine) door remming van MATE1 (zie rubriek 5.2). Patiënten die gelijktijdig toegediende geneesmiddelen gebruiken met dispositie afhankelijk van MATE1 (bijv. metformine) moeten worden gemonitord op symptomen van veranderde verdraagbaarheid door verhoogde blootstelling van de gelijktijdig met Calquence toegediende medicatie.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd een zwangerschap te voorkomen tijdens het gebruik van Calquence.

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van acalabrutinib bij zwangere vrouwen. Resultaten uit dieronderzoeken suggereren een risico voor de foetus als gevolg van blootstelling aan acalabrutinib tijdens de zwangerschap. Dystokie (moeilijke of langdurige bevalling) werd waargenomen bij ratten en de toediening aan drachtige konijnen is geassocieerd met verminderde foetale groei (zie rubriek 5.3).

Calquence mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met acalabrutinib noodzakelijk maakt.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of acalabrutinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen gegevens over het effect van acalabrutinib op zuigelingen of op de melkproductie. Acalabrutinib en zijn actieve metaboliet waren aanwezig in de moedermelk van ratten. Het kan niet worden uitgesloten dat er een risico bestaat voor zuigelingen die borstvoeding krijgen. Moeders die borstvoeding geven worden geadviseerd om geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van Calquence en gedurende 2 dagen na de laatste dosis.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Calquence op de menselijke vruchtbaarheid. In een niet-klinisch onderzoek met acalabrutinib bij mannelijke en vrouwelijke ratten zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheidsparameters waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Calquence heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens behandeling met acalabrutinib werden echter vermoeidheid en duizeligheid

gemeld en patiënten die deze symptomen hebben, moet worden aangeraden niet te rijden of machines te bedienen totdat de symptomen afnemen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij de 1040 patiënten behandeld met Calquence als monotherapie, waren de meest voorkomende ( $\geq 20\%$ ) bijwerkingen van het geneesmiddel van elke graad gemeld bij patiënten infectie (66,7%), hoofdpijn (37,8%), diarree (36,7%), blauwe plekken (34,1%), musculoskeletale pijn (33,1%), misselijkheid (21,7%), vermoeidheid (21,3%), hoesten (21%) en rash (20,3%). De meest voorkomende ( $\geq 5\%$ ) bijwerkingen van graad  $\geq 3$  waren infectie (17,6%), leukopenie (14,3%), neutropenie (14,2%) en anemie (7,8%).

Bij de 223 patiënten behandeld met Calquence als combinatietherapie, waren de meest voorkomende ( $\geq 20\%$ ) bijwerkingen van elke graad gemeld door patiënten infecties (74%), musculoskeletale pijn (44,8%), diarree (43,9%), hoofdpijn (43%), leukopenie (31,8%), neutropenie (31,8%), hoesten (30,5%), vermoeidheid (30,5%), artralgie (26,9%), misselijkheid (26,9%), duizeligheid (23,8%) en constipatie (20,2%). De meest voorkomende ( $\geq 5\%$ ) bijwerkingen van graad  $\geq 3$  waren leukopenie (30%), neutropenie (30%), infectie (21,5%), trombocytopenie (9%) en anemie (5,8%).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen (ADR's) zijn geïdentificeerd in klinische onderzoeken met patiënten die Calquence kregen als behandeling voor hematologische maligniteiten. De mediane duur van behandeling met Calquence in de samengevoegde gegevens-set was 26,2 maanden.

Bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse (SOC) in MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gesorteerd op frequentie, met de vaakst voorkomende reacties als eerste. Daarnaast wordt de overeenkomende frequentie categorie voor elke bijwerking als volgt gedefinieerd: 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 ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.



**Tabel 3. Bijwerkingen\* van patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met acalabrutinib als monotherapie (n=1040)**

<b>Systeem/orgaan klasse volgens MedDRA</b>	<b>MedDRA-term</b>	<b>Totale frequentie (alle CTCAE-graden)</b>	<b>Frequentie van CTCAE-graad <math>\geq 3</math><sup>†</sup></b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Infecties van de bovenste luchtwegen	Zeer vaak (22%)	0,8%
	Sinusitis	Zeer vaak (10,7%)	0,3%
	Pneumonie	Vaak (8,7%)	5,1%
	Urineweginfectie	Vaak (8,5%)	1,5%
	Nasofaryngitis	Vaak (7,4%)	0%
	Bronchitis	Vaak (7,6%)	0,3%
	Herpesvirusinfecties <sup>†</sup>	Vaak (5,9%)	0,7%
	Aspergillusinfecties <sup>†</sup>	Soms (0,5%)	0,4%
	Hepatitis B-reactivatie	Soms (0,1%)	0,1%
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd</b>	Tweede primaire maligniteit <sup>†</sup>	Zeer vaak (12,2%)	4,1%
	Niet-melanome huidmaligniteit <sup>†</sup>	Vaak (6,6%)	0,5%
	SPM behalve niet-melanome huid <sup>†</sup>	Vaak (6,5%)	3,8%
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Neutropenie <sup>†</sup>	Zeer vaak (15,7%)	14,2%
	Anemie <sup>†</sup>	Zeer vaak (13,8%)	7,8%
	Trombocytopenie <sup>†</sup>	Vaak (8,9%)	4,8%
	Lymfocytose	Soms (0,3%)	0,2%
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Tumorlyssyndroom <sup>‡</sup>	Soms (0,5%)	0,4%
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Zeer vaak (37,8%)	1,1%
	Duizeligheid	Zeer vaak (13,4%)	0,2%
<b>Hartaandoeningen</b>	Atriumfibrilleren en -flutter <sup>†</sup>	Vaak (4,4%)	1,3%
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Blauwe plekken <sup>†</sup>	Zeer vaak (34,1%)	0%
	Contusie	Zeer vaak (21,7%)	0%
	Petechiën	Zeer vaak (10,7%)	0%
	Ecchymosen	Vaak (6,3%)	0%
	Hemorragie/hematoom <sup>†</sup>	Zeer vaak (12,6%)	1,8%
Gastro-intestinale hemorragie	Vaak (2,3%)	0,6%	
Intracraniale hemorragie	Vaak (1%)	0,5%	

	Epistaxis	Vaak (7%)	0,3%
<b>Maag- en darmstelselaandoeningen</b>	Diarree	Zeer vaak (36,7%)	2,6%
	Misselijkheid	Zeer vaak (21,7%)	1,2%
	Constipatie	Zeer vaak (14,5%)	0,1%
	Braken	Zeer vaak (13,3%)	0,9%
	Buikpijn <sup>†</sup>	Zeer vaak (12,5%)	1%
	<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Rash <sup>†</sup>	Zeer vaak (20,3%)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</b>	Musculoskeletale pijn <sup>†</sup>	Zeer vaak (33,1%)	1,5%
	Artralgie	Zeer vaak (19,1%)	0,7%
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vermoeidheid	Zeer vaak (21,3%)	1,7%
	Asthenie	Vaak (5,3%)	0,8%
<b>Onderzoeken<sup>†</sup></b> (Bevindingen op basis van testresultaten)	Hemoglobine verlaagd <sup>§</sup>	Zeer vaak (42,6%)	10,1%
	Absoluut aantal neutrofielen verlaagd <sup>§</sup>	Zeer vaak (41,8%)	20,7%
	Verlaagd aantal bloedplaatjes <sup>§</sup>	Zeer vaak (31,1%)	6,9%

\*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versie 4.03.

<sup>†</sup>Omvat meerdere bijwerkingstermen.

<sup>‡</sup>Eén geval van geneesmiddel-geïnduceerd tumorlysisyndroom werd waargenomen in de acalabrutinib-arm in de ASCEND-studie.

<sup>§</sup>Vertegenwoordigt de incidentie van laboratoriumbevindingen, niet van gemelde bijwerkingen.

<sup>¶</sup>Gepresenteerd als waarden van CTCAE-graad.

**Tabel 4. Bijwerkingen\* van patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met acalabrutinib combinatietherapie (n=223)**

Systeem/orgaan-klasse volgens MedDRA	MedDRA term	Totale frequentie (alle CTCAE-graden)	Frequentie van CTCAE-graad $\geq 3$ <sup>†</sup>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Infecties van de bovenste luchtwegen	Zeer vaak (31,4%)	1,8%
	Sinusitis	Zeer vaak (15,2%)	0,4%
	Nasofaryngitis	Zeer vaak (13,5%)	0,4%
	Urineweginfectie	Zeer vaak (13%)	0,9%
	Pneumonie	Zeer vaak (10,8%)	5,4%
	Bronchitis	Vaak (9,9%)	0%
	Herpesvirusinfecties <sup>†</sup>	Vaak (6,7%)	1,3%

	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie	Soms (0,4%)	0,4%
	Hepatitis B-reactivatie	Soms (0,9%)	0,1%
	Aspergillusinfecties <sup>†</sup>	Zeer zelden (0%)	0%
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd</b>	Tweede primaire maligniteit <sup>†</sup>	Zeer vaak (13%)	4,0%
	Niet-melanome huidmaligniteit <sup>†</sup>	Vaak (7,6%)	0,4%
	SPM behalve niet-melanome huid <sup>†</sup>	Vaak (6,3%)	3,6%
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Neutropenie <sup>†</sup>	Zeer vaak (31,8%)	30%
	Trombocytopenie <sup>†</sup>	Zeer vaak (13,9%)	9%
	Anemie <sup>†</sup>	Zeer vaak (11,7%)	5,8%
	Lymfocytose	Soms (0,4%)	0,4%
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Tumorlyssyndroom <sup>‡</sup>	Soms (1,8%)	1,3%
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Zeer vaak (43%)	0,9%
	Duizeligheid	Zeer vaak (23,8%)	0%
<b>Hartaandoeningen</b>	Atriumfibrilleren en -flutter <sup>†</sup>	Vaak (3,1%)	0,9%
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Blauwe plekken <sup>†</sup>	Zeer vaak (38,6%)	0%
	Contusie	Zeer vaak (27,4%)	0%
	Petechiën	Zeer vaak (11,2%)	0%
	Ecchymosen	Vaak (3,1%)	0%
	Hemorragie/hematoom <sup>†</sup>	Zeer vaak (17,5%)	1,3%
	Gastro-intestinale hemorragie	Vaak (3,6%)	0,9%
	Intracraniale hemorragie	Soms (0,9%)	0%
	Epistaxis	Vaak (8,5%)	0%
<b>Maag- en darmstelselaandoeningen</b>	Diarree	Zeer vaak (43,9%)	4,5%
	Misselijkheid	Zeer vaak (26,9%)	0%
	Constipatie	Zeer vaak (20,2%)	0%
	Braken	Zeer vaak (19,3%)	0,9%
	Buikpijn <sup>†</sup>	Zeer vaak (14,8%)	1,3%
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Rash <sup>†</sup>	Zeer vaak (30,9%)	1,8%
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en</b>	Musculoskeletale pijn <sup>†</sup>	Zeer vaak (44,8%)	2,2%
	Artralgie	Zeer vaak (26,9%)	1,3%

<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vermoeidheid	Zeer vaak (30,5%)	1,8%
	Asthenie	Vaak (7,6%)	0,4%
<b>Onderzoeken<sup>¶</sup></b> (Bevindingen op basis van testresultaten)	Absoluut aantal neutrofielen verlaagd <sup>§</sup>	Zeer vaak (57,4%)	35%
	Verlaagd aantal bloedplaatjes <sup>§</sup>	Zeer vaak (46,2%)	10,8%
	Hemoglobine verlaagd <sup>§</sup>	Zeer vaak (43,9%)	9%

\*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versie 4.03.

†Omvat meerdere bijwerkingstermen.

±Eén geval van geneesmiddel-geïnduceerd tumorlysisyndroom werd waargenomen in de acalabrutinib-arm in de ASCEND-studie.

§Vertegenwoordigt de incidentie van laboratoriumbevindingen, niet van gemelde bijwerkingen.

¶Gepresenteerd als waarden van CTCAE-graad.

## Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

### *Stoppen en dosisverlagingen wegens bijwerkingen*

Van de 1.040 patiënten behandeld met Calquence als monotherapie werd stopzetting wegens bijwerkingen gemeld bij 9,3 % van de patiënten. Deze belangrijkste bijwerkingen waren onder andere longontsteking, trombocytopenie en diarree. Dosisverlagingen als gevolg van bijwerkingen werden gemeld bij 4,2% van de patiënten. Deze belangrijkste bijwerkingen waren onder andere reactivering van hepatitis B, sepsis en diarree.

Van de 223 patiënten behandeld met Calquence combinatietherapie werd stopzetting wegens bijwerkingen gemeld bij 10,8 % van de patiënten. Deze belangrijkste bijwerkingen waren onder andere longontsteking, trombocytopenie en diarree. Dosisverlagingen als gevolg van bijwerkingen werden gemeld bij 6,7% van de patiënten. Deze belangrijkste bijwerkingen waren onder andere neutropenie, diarree en braken.

### *Ouderen*

Van de 1.040 patiënten in klinische onderzoeken met Calquence als monotherapie was 41% ouder dan 65 jaar en jonger dan 75 jaar en 22% was 75 jaar of ouder. Er werden geen klinisch relevante verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten  $\geq$  65 jaar en jonger.

Van de 223 patiënten in klinische onderzoeken met Calquence in combinatie met obinutuzumab, was 47% ouder dan 65 jaar en jonger dan 75 jaar en 26% was 75 jaar of ouder. Er werden geen klinisch relevante verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten  $\geq$  65 jaar en patiënten jonger dan 65 jaar.

## 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosis acalabrutinib en symptomen van een overdosis zijn niet vastgesteld. In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend gemonitord worden op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en moet er gepaste symptomatische behandeling ingesteld worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmer, ATC-code: L01XE51.

#### Werkingsmechanisme

Acalabrutinib is een selectieve remmer van Bruton's tyrosinekinase (BTK). BTK is een signaleringsmolecuul van de B-cel-antigeenreceptor- (BCR) en cytokinereceptorroutes. In B-cellen resulteert BTK-signalering in overleving en proliferatie van B-cellen en is het nodig voor cellulaire adhesie, transport en chemotaxis.

Acalabrutinib en zijn actieve metabooliet, ACP-5862, vormen een covalente verbinding met een cysteine residu in de BTK-actieve plek, wat tot onherstelbare inactivering van BTK leidt met minimale 'off-target'-interacties.

#### Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met B-celmaligniteiten gedoseerd met acalabrutinib 100 mg tweemaal daags, hield de mediane steady-state BTK-binding van  $\geq 95\%$  in perifeer bloed 12 uur aan, wat leidt tot inactivering van BTK gedurende het aanbevolen dosisinterval.

#### Cardiale elektrofysiologie

Het effect van acalabrutinib op het QTc-interval werd beoordeeld bij 46 gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen in een gerandomiseerd, dubbelblind grondig QT-onderzoek met placebo en positieve controles. Bij een suprathérapeutische dosis, 4 keer de maximaal aanbevolen dosis, verlengde Calquence het QT-/QTc-interval niet in een klinisch relevante mate (bijv. niet groter dan of gelijk aan 10 ms) (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.3).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Patiënten met niet eerder behandelde CLL*

De veiligheid en werkzaamheid van Calquence bij eerder onbehandelde CLL zijn beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, open-label fase 3-onderzoek (ELEVATE-TN) bij 535 patiënten. De patiënten kregen Calquence plus obinutuzumab, Calquence als monotherapie of obinutuzumab plus chloorambucil. Patiënten van 65 jaar of ouder of tussen 18 en 65 jaar met comorbiditeit, werden geïnccludeerd in ELEVATE-TN, 27,9% van de patiënten had een CrCl van  $< 60$  ml/min. Van de patiënten die  $< 65$  jaar waren, had 16,1% een mediane CIRS-G-score van 8. In het onderzoek mochten patiënten antitrombotische middelen gebruiken. Patiënten die antistollingstherapie nodig hadden met warfarine of equivalente vitamine K-antagonisten werden uitgesloten.

De patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1:1 verhouding in 3 groepen om behandeld te worden met

- Calquence plus obinutuzumab (Calquence+G): Calquence 100 mg werd tweemaal daags toegediend, te beginnen bij cyclus 1, dag 1 tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Obinutuzumab werd toegediend vanaf cyclus 2, dag 1 voor maximaal 6 behandelingscycli.

Obinutuzumab 1.000 mg werd toegediend op dag 1 en 2 (100 mg op dag 1 en 900 mg op dag 2), 8 en 15 van cyclus 2 gevolgd door 1.000 mg op dag 1 van cyclus 3 tot 7. Elke cyclus had een duur van 28 dagen.

- Calquence als monotherapie: Calquence 100 mg werd tweemaal daags toegediend tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.
- Obinutuzumab plus chloorambucil (GClb): Obinutuzumab en chloorambucil werden toegediend gedurende maximaal 6 behandelingscycli. Obinutuzumab 1.000 mg werd toegediend op dag 1 en 2 (100 mg op dag 1 en 900 mg op dag 2), 8 en 15 van cyclus 1 gevolgd door 1.000 mg op dag 1 van cyclus 2 tot 6. Chloorambucil 0,5 mg/kg werd toegediend op dag 1 en 15 van cyclus 1 tot 6. Elke cyclus had een duur van 28 dagen.

De patiënten werden gestratificeerd volgens 17p deletie-mutatiestatus (aanwezigheid versus afwezigheid), ECOG-prestatiestatus (0 of 1 versus 2) en geografische regio (Noord-Amerika en West-Europa versus overige). Na bevestigde ziekteprogressie, stapten 45 patiënten gerandomiseerd naar de groep met GClb over naar Calquence als monotherapie. Tabel 5 geeft een samenvatting van de demografische baseline en ziektekenmerken van de onderzoekspopulatie.

**Tabel 5. Baseline kenmerken van de patiënt bij (ELEVATE-TN-) patiënten met niet eerder behandelde CLL**

Kenmerken	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence als monotherapie N=179	Obinutuzumab plus chloorambucil N=177
Leeftijd, jaren; mediaan (bereik)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Mannelijk; %	62	62	59,9
Blank; %	91,6	95	93,2
ECOG-prestatiestatus 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Mediane tijd na diagnose (maanden)	30,5	24,4	30,7
Hoge tumorlast met knobfels $\geq 5$ cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetica/FISH-categorie; %			
17p deletie	9,5	8,9	9
11q deletie	17,3	17,3	18,6
TP53-mutatie	11,7	10,6	11,9
Niet gemuteerde IGHV	57,5	66,5	65,5
Complex karyotype ( $\geq 3$ afwijkingen)	16,2	17,3	18,1
Rai-stadium; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS) van de Calquence+G-arm versus de GClb-arm zoals beoordeeld door een onafhankelijke toetsingscommissie (IRC) volgens de *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) 2008* criteria met opname van de uitleg van behandelingsgerelateerde lymfocytose (Cheson 2012). Met een mediane opvolging van 28,3 maanden, duidde PFS door IRC op een 90% statistisch significante vermindering in het risico op ziekteprogressie of overlijden voor niet eerder behandelde patiënten met CLL in de Calquence+G-arm vergeleken met de GClb-arm. De werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 6. De Kaplan-Meier-curves voor PFS worden weergegeven in afbeelding 1.

**Tabel 6. Werkzaamheidsresultaten per IRC beoordeling bij (ELEVATE-TN-) patiënten met CLL**

	<b>Calquence plus obinutuzumab N=179</b>	<b>Calquence als monotherapie N=179</b>	<b>Obinutuzumab plus chloorambucil N=177</b>
<b>Progressievrije overleving*</b>			
Aantal voorvallen (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Overlijden (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediaan (95%-BI), maanden	NB	NB (34,2, NB)	22,6 (20,2, 27,6)
HR <sup>†</sup> (95%-BI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
P-waarde	<0,0001	<0,0001	-
Schatting na 24 maanden, % (95%-BI),	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
<b>Algehele overleving<sup>a</sup></b>			
Overlijden (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Hazardratio (95%-BI) <sup>†</sup>	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
<b>Beste totale responspercentage* (CR + CRi + nPR + PR)</b>			
ORR, n (%) (95%-BI)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
P-waarde	<0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

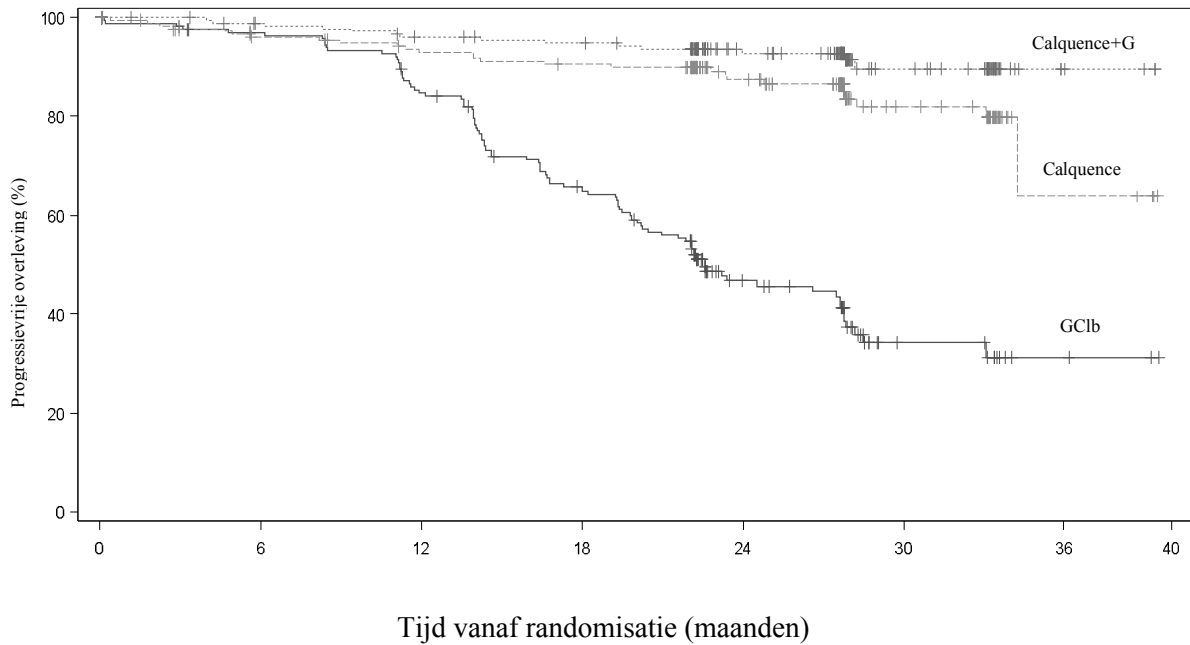
BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazardratio; NB=niet bereikt; CR=complete respons; CRi=complete respons met onvolledig herstel bloedcellen; nPR=nodulaire gedeeltelijke respons; PR=gedeeltelijke respons;

\*Per IRC-beoordeling

<sup>†</sup>Op basis van gestratificeerd 'Cox Proportional Hazards'-model

<sup>a</sup> Mediane OS niet bereikt voor beide groepen.

**Afbeelding 1. Kaplan-Meier-curve van door IRC beoordeelde PFS bij (ELEVATE-TN-) patiënten met CLL (ITT-populatie)**



Aantal patiënten dat risico loopt														
Maand	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Calquence	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
Calquence+G	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
GClb	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

De PFS-resultaten voor Calquence met of zonder obinutuzumab waren consistent bij alle subgroepen, waaronder hoog-risico kenmerken. In de hoog-risico CLL-populatie (17p deletie, 11q deletie, TP53-mutatie of niet gemuteerde IGHV), waren de PFS HR's van Calquence met of zonder obinutuzumab vergeleken met obinutuzumab plus chloorambucil respectievelijk 0,08 [95%-BI (0,04, 0,15) ] en 0,13 [95%-BI (0,08, 0,21)].



**Tabel 7. Subgroepanalyse van PFS (ELEVATE-TN-studie)**

	Calquence als monotherapie			Calquence+G		
	N	Hazardratio	95%-BI	N	Hazardratio	95%-BI
Alle proefpersonen	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
17P del						
Ja	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
Nee	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)
TP53-mutatie						
Ja	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
Nee	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)
17P del en/of TP53-mutatie						
Ja	23	0,10	(0,03, 0,34)	25	(0,03, 0,34)	(0,09, 0,48)
Nee	156	0,10	(0,05, 0,18)	154	(0,05, 0,18)	(0,21, 0,61)
IGHV-mutatie						
Gemuteerd	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
Niet-gemuteerd	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
11q del						
Ja	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
Nee	148	0,26	(0,16, 0,41)	148	0,10	(0,05, 0,20)
Complex karyotype						
Ja	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
Nee	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

*Patiënten met CLL die ten minste één eerdere behandeling hebben ondergaan*

De veiligheid en werkzaamheid van Calquence bij recidiverend of refractair CLL zijn beoordeeld in een gerandomiseerde, multicentrische, open-label fase 3-studie (ASCEND) bij 310 patiënten die ten minste één eerdere behandeling hebben gekregen exclusief BCL-2-remmers of B-celreceptorremmers. Patiënten kregen Calquence als monotherapie of de keuze van de onderzoeker van idelalisib plus rituximab of bendamustine plus rituximab. In het onderzoek mochten patiënten antitrombotische middelen gebruiken. De patiënten die antistollingstherapie nodig hadden met warfarine of equivalente vitamine K-antagonisten werden uitgesloten.

De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingen:

- Calquence 100 mg tweemaal daags tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit, of
- Keuze van de onderzoeker:

- Idelalisib 150 mg tweemaal daags in combinatie met rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV op dag 1 van de eerste cyclus, gevolgd door 500 mg/m<sup>2</sup> IV elke twee weken voor 4 doses en daarna elke vier weken voor 3 doses voor een totaal van 8 infusies
- Bendamustine 70 mg/m<sup>2</sup> (dag 1 en 2 van iedere 28-daagse cyclus) in combinatie met rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/500 mg/m<sup>2</sup>) op dag 1 van elke 28-daagse cyclus gedurende maximaal 6 cycli

De patiënten werden gestratificeerd volgens 17p deletie-mutatiestatus (aanwezigheid of afwezigheid), ECOG-prestatiestatus (0 of 1 versus 2) en het aantal eerdere behandelingen (1 tot 3 versus  $\geq 4$ ). Na bevestigde ziekteprogressie, stapten 35 patiënten gerandomiseerd naar keuze van de onderzoeker van idelalisib plus rituximab of bendamustine plus rituximab over op Calquence. Tabel 8 geeft een samenvatting van de demografische baseline en ziektekenmerken van de onderzoekspopulatie.

**Tabel 8. Baseline kenmerken van de patiënt bij (ASCEND-) patiënten met CLL**

<b>Kenmerken</b>	<b>Calquence als monotherapie N=155</b>	<b>Keuze van de onderzoeker tussen idelalisib + rituximab of bendamustine + rituximab N=155</b>
Leeftijd, jaren; mediaan (bereik)	68 (32-89)	67 (34-90)
Mannelijk; %	69,7	64,5
Blank; %	93,5	91,0
ECOG-prestatiestatus; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediane tijd na diagnose (maanden)	85,3	79,0
Hoge tumorlast met knobfels $\geq 5$ cm; %	49,0	48,4
Mediaan aantal eerdere CLL-behandelingen (bereik)	1 (1-8)	2 (1-10)
Aantal eerdere CLL-behandelingen; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
$\geq 4$	10,3	11,6
Cytogenetica/FISH-categorie; %		
17p deletie	18,1	13,5
11q deletie	25,2	28,4
TP53-mutatie	25,2	21,9
Niet gemuteerde IGHV	76,1	80,6
Complex karyotype ( $\geq 3$ afwijkingen)	32,3	29,7
Rai-stadium; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Het primaire eindpunt was PFS zoals beoordeeld door de IRC IWCLL 2008 criteria met opname van de uitleg voor behandelingsgerelateerde lymfocytose (Cheson 2012). Bij een mediane opvolging van 16,1

maanden, wees de PFS op een 69% statistisch significante vermindering van het risico op overlijden of progressie bij patiënten in de Calquence-arm. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 9. De Kaplan-Meier-curve voor PFS wordt getoond in afbeelding 2.

**Tabel 9. Werkzaamheidsresultaten per beoordeling door IRC bij (ASCEND-) patiënten met CLL**

	Calquence als monotherapie N=155	Keuze van de onderzoeker tussen idelalisib + rituximab of bendamustine + rituximab N=155
<b>Progressievrije overleving</b>		
Aantal voorvallen (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Overlijden (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediaan (95%-BI), maanden	NB	16,5 (14,0, 17,1)
HR† (95%-BI)	0,31 (0,20, 0,49)	
P-waarde	< 0,0001	
Schatting na 15 maanden, % (95%-BI)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
<b>Algehele overleving<sup>a</sup></b>		
Overlijden (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Hazardratio (95%-BI) †	0,84 (0,42, 1,66)	-
<b>Beste totale responspercentage* (CR + CRi + nPR + PR)**</b>		
ORR, n (%) (95%-BI)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
P-waarde	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
<b>Responsduur (DoR)</b>		
Mediaan (95%-BI), maanden	NB	13,6 (11,9, NB)

BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazardratio; NB=niet bereikt; CR=complete respons; CRi=complete respons met onvolledig herstel bloedcellen; nPR=nodulaire gedeeltelijke respons; PR=gedeeltelijke respons; PD=progressieve ziekte

\*Per beoordeling door de IRC

<sup>a</sup> Mediane OS niet bereikt voor beide armen. P<0,6089 voor OS.

\*\*CRi en nPR hebben waarde 0.

†Op basis van gestratificeerd 'Cox Proportional Hazards'-model

Bij langetermijngegevens was de mediane follow-up 22,1 maanden voor Calquence en 21,9 maanden voor de IR/BR. De mediane PFS werd niet bereikt met Calquence en was 16,8 maanden met IR/BR. De hazardratio van door de INV beoordeelde PFS van Calquence in vergelijking met IR/BR was 0,27 [95%-BI, 0,18 tot 0,40] wat een vermindering van 73% vertegenwoordigt van het risico op overlijden of progressie voor patiënten in de Calquence-arm. Werkzaamheidsresultaten per beoordeling van de onderzoeker (*Investigator Assessments*, INV) zijn weergegeven in Tabel 10.

**Tabel 10. Werkzaamheidsresultaten van follow-up op de lange termijn per beoordeling door de INV bij (ASCEND-) patiënten met CLL**

	<b>Calquence als monotherapie N=155</b>	<b>Keuze van de onderzoeker van idelalisib + rituximab of bendamustine + rituximab N=155</b>
<b>Progressievrije overleving*</b>		
Aantal voorvallen (%)	35 (22,6)	90 (58,1)
PD, n (%)	23 (14,8)	79 (51)
Overlijden (%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Mediaan (95%-BI), maanden	NB	16,8 (14,1, 22,4)
HR <sup>†</sup> (95%-BI)	0,27 (0,18, 0,40)	
Schatting na 21 maanden, % (95%-BI),	79,1 (71,5, 84,8)	45,3 (36,9, 53,4)
<b>Algehele overleving<sup>a</sup></b>		
Overlijden (%)	21 (13,5)	26 (16,8)
Hazardratio (95%-BI) <sup>†</sup>	0,78 (0,44, 1,40)	-
<b>Beste totale responspercentage* (CR + CRi + nPR + PR)**</b>		
ORR, n (%) (95%-BI)	124 (80) (73, 85,5)	130 (83,9) (77,3, 88,8)
P-waarde	0,3516	-
CR, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
PR, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
<b>Responsduur (DoR)</b>		
Mediaan (95%-BI), maanden	NB	18 (11,9, 19,8)

BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazardratio; NB=niet bereikt; CR=complete respons; CRi=complete respons met onvolledig herstel bloedcellen; nPR=nodulaire gedeeltelijke respons; PR=gedeeltelijke respons; PD=progressieve ziekte

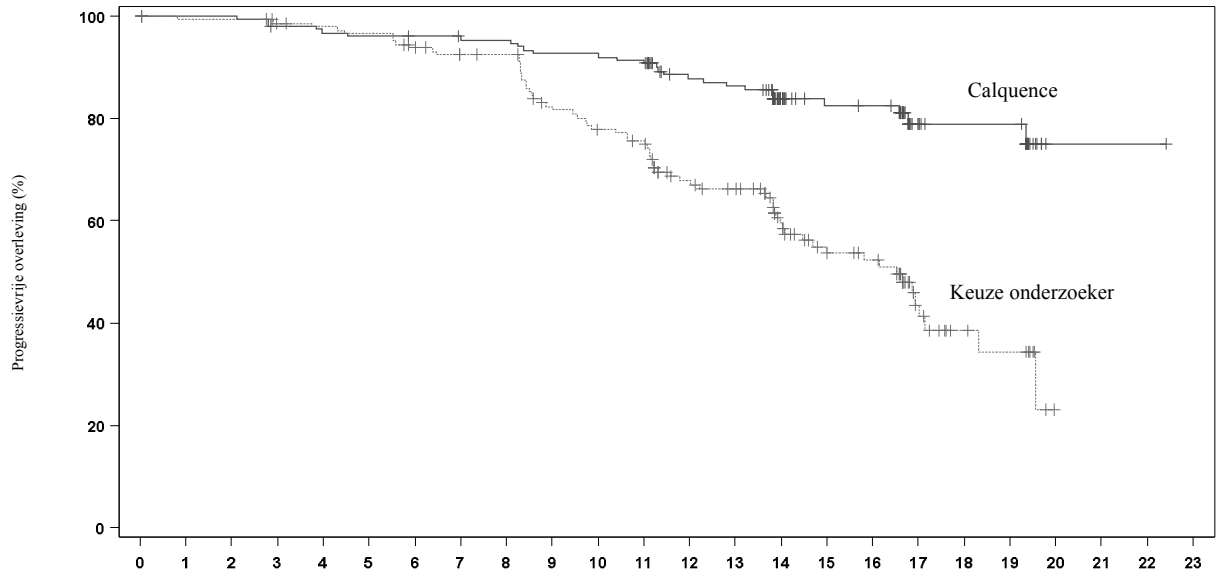
\*Per beoordeling door de INV

<sup>a</sup> Mediane OS niet bereikt voor beide groepen. P < 0,4094 voor OS.

\*\*CRi en nPR hebben waarden van 2 en 5.

<sup>†</sup>Op basis van gestratificeerd 'Cox Proportional Hazards'-model

**Afbeelding 2. Kaplan-Meier-curve van door IRC beoordeelde PFS bij (ASCEND-) patiënten met CLL (ITT-populatie)**



**Tijd vanaf randomisatie (maanden)**

Aantal patiënten dat risico loopt																								
Maand	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Keuze onderzoeker	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

De PFS-resultaten voor Calquence waren consistent bij alle subgroepen, met inbegrip van hoog-risico kenmerken. In de hoog-risico CLL-populatie (17p deletie, 11q deletie, TP53-mutatie en niet gemuteerde IGHV) was de PFS HR 0,25 [95%-BI (0,16, 0,38)].

**Tabel 11. Subgroepanalyse van PFS (ASCEND-onderzoek)**

	Calquence als monotherapie		
	N	Hazardratio	95%-BI
Alle proefpersonen	155	0,27	(0,18, 0,40)
17P del			
Ja	28	0,18	(0,07, 0,43)
Nee	127	0,30	(0,19, 0,47)
TP53-mutatie			
Ja	39	0,17	(0,08, 0,37)
Nee	113	0,33	(0,21, 0,52)
17P del of TP53-mutatie			
Ja	45	0,16	(0,08, 0,34)
Nee	108	0,34	(0,22, 0,55)
IGHV-mutatie			
Gemuteerd	33	0,30	(0,12, 0,76)
Niet-gemuteerd	118	0,28	(0,18, 0,43)
11q del			
Ja	39	0,35	(0,16, 0,75)
Nee	116	0,26	(0,16, 0,41)

	<b>Calquence als monotherapie</b>		
	<b>N</b>	<b>Hazardratio</b>	<b>95%-BI</b>
Complex karyotype			
Ja	50	0,28	(0,15, 0,53)
Nee	97	0,25	(0,15, 0,44)

### Pediatriische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Calquence in alle subgroepen van pediatriische patiënten met CLL (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van acalabrutinib en zijn actieve metaboliet, ACP-5862, werd bestudeerd bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met B-celmaligniteiten. Acalabrutinib toont dosis-proportionaliteit en zowel acalabrutinib als ACP-5862 tonen een bijna lineaire farmacokinetiek over een dosisbereik van 75 tot 250 mg. Farmacokinetische populatiemodellering suggereert dat de farmacokinetiek van acalabrutinib en ACP-5862 vergelijkbaar is voor patiënten met verschillende B-celmaligniteiten. Bij de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags bij patiënten met B-celmaligniteiten (waaronder CLL), waren de geometrisch gemiddelde steady-state dagelijkse 'gebied onder de plasmaconcentratie in de loop van de tijd'-curve ( $AUC_{24u}$ ) en maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) voor acalabrutinib respectievelijk 1679 ng•u/ml en 438 ng/ml, en voor ACP-5862 respectievelijk 4166 ng•u/ml en 446 ng/ml.

### Absorptie

De tijd tot piekplasmaconcentraties ( $T_{max}$ ) was 0,5-1,5 uur voor acalabrutinib, en 1,0 uur voor ACP-5862. De absolute biologische beschikbaarheid van Calquence was 25%.

### Het effect van voedsel op acalabrutinib

Bij gezonde proefpersonen had toediening van een enkele dosis van 75 mg acalabrutinib met een vetrijke, calorierijke maaltijd (ongeveer 918 calorieën, 59 gram koolhydraten, 59 gram vet en 39 gram eiwit) geen invloed op de gemiddelde AUC vergeleken met dosering in nuchtere toestand. De resulterende  $C_{max}$  nam af met 69% en de  $T_{max}$  was 1-2 uur vertraagd.

### Distributie

De omkeerbare binding aan humane plasma-eiwitten bedroeg 97,5% voor acalabrutinib en 98,6% voor ACP-5862. De gemiddelde bloed-naar-plasma ratio *in vitro* was 0,8 voor acalabrutinib en 0,7 voor ACP-5862. Het gemiddelde steady-state distributievolume ( $V_{ss}$ ) was ongeveer 34 l voor acalabrutinib.

### Biotransformatie/metabolisme

*In vitro* wordt acalabrutinib voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A-enzymen en in geringe mate door glutathionconjugatie en amidehydrolyse. ACP-5862 werd geïdentificeerd als de belangrijkste metaboliet in plasma, die verder voornamelijk werd gemetaboliseerd door CYP3A-gemedieerde oxidatie, met een geometrisch gemiddelde blootstelling (AUC) die ongeveer 2 tot 3 keer hoger was dan de blootstelling van acalabrutinib. ACP-5862 is ongeveer 50% minder krachtig dan acalabrutinib wat betreft BTK-remming.

*In-vitro*-onderzoeken duiden erop dat acalabrutinib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 of UGT2B7 niet remt in klinisch relevante concentraties en dat het niet waarschijnlijk is dat de klaring van substraten van deze CYP's wordt beïnvloed.

*In-vitro*-onderzoeken duiden erop dat ACP-5862 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 of UGT2B7 niet remt in klinisch relevante concentraties en dat het niet waarschijnlijk is dat de klaring van substraten van deze CYP's wordt beïnvloed.

#### Interacties met transporteiwitten

*In-vitro*-onderzoeken duiden erop dat acalabrutinib en ACP-5862 P-gp- en BCRP-substraten zijn. Het is echter onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van BCRP-remmers leidt tot klinisch relevante geneesmiddeleninteracties. Gelijktijdige toediening met een OATP1B1/1B3-remmer (600 mg rifampicine, enkele dosis) leidde tot een toename van de acalabrutinib  $C_{max}$  en AUC van respectievelijk 1,2 maal en 1,4 maal (N=24, gezonde proefpersonen), wat niet klinisch relevant is.

Acalabrutinib en ACP-5862 remmen P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 en MATE2-K niet in klinisch relevante concentraties. Acalabrutinib kan intestinale BCRP remmen, terwijl ACP-5862 MATE1 mogelijk kan remmen in klinisch relevante concentraties (zie rubriek 4.5). Acalabrutinib remt MATE1 niet, terwijl ACP-5862 BCRP niet remt in klinisch relevante concentraties.

#### Eliminatie

Na een eenmalige orale dosis van 100 mg acalabrutinib, was de terminale eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van acalabrutinib 1 tot 2 uur. De  $t_{1/2}$  van de actieve metaboliet, ACP-5862, was ongeveer 7 uur.

De gemiddelde schijnbare orale klaring (CL/F) was 134 l/uur voor acalabrutinib en 22 l/uur voor ACP-5862 bij patiënten met B-celmaligniteiten.

Na toediening van een enkele dosis van 100 mg radioactief gelabelde [ $^{14}C$ ]-acalabrutinib bij gezonde proefpersonen, werd 84% van de dosis teruggevonden in de feces en 12% in de urine, met minder dan 2% van de dosis uitgescheiden als onveranderde acalabrutinib.

#### Speciale patiëntengroepen

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse hadden leeftijd (> 18 jaar), geslacht, ras (blank, Afro-Amerikaans) en lichaamsgewicht geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van acalabrutinib en zijn actieve metaboliet, ACP-5862.

#### *Pediatrische patiënten*

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met Calquence bij patiënten jonger dan 18 jaar.

#### *Nierinsufficiëntie*

Acalabrutinib ondergaat een minimale renale eliminatie. Er is geen farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met nierfunctiestoornis uitgevoerd.

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse, is er geen klinisch relevant farmacokinetisch verschil waargenomen tussen 408 proefpersonen met lichte nierinsufficiëntie (eGFR tussen 60 en 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup> zoals geschat door MDRD) en 109 proefpersonen met matige nierinsufficiëntie (eGFR tussen 30 en 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ten opzichte van 192 proefpersonen met normale nierfunctie (eGFR groter dan of gelijk aan 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). De farmacokinetiek van acalabrutinib is niet gekarakteriseerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR minder dan 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) of nierinsufficiëntie waarvoor dialyse nodig is. Patiënten met creatinineniveaus boven 2,5 maal de ULN van de instelling werden niet opgenomen in de klinische onderzoeken (zie rubriek 4.2).

## *Leverinsufficiëntie*

Acalabrutinib wordt gemetaboliseerd in de lever. In speciale onderzoeken naar leverinsufficiëntie was de blootstelling aan acalabrutinib (AUC), in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie (n=6), 1,9 keer, 1,5 keer en 5,3 keer hoger bij proefpersonen met respectievelijk lichte (n=6) (Child-Pugh A), matige (n=6) (Child-Pugh B) of ernstige (n=8) (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie. Proefpersonen in de groep met matige leverinsufficiëntie werden echter niet significant beïnvloed in markers relevant voor de eliminatiecapaciteit van geneesmiddelen, zodat het effect van matige leverinsufficiëntie waarschijnlijk is onderschat in dit onderzoek. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse, is er geen klinisch relevant verschil waargenomen tussen patiënten met lichte (n=79) of matige (n=6) leverinsufficiëntie (totaalbilirubine tussen 1,5 tot 3 keer ULN en elke ASAT-waarde) ten opzichte van proefpersonen met een normale (n=613) leverfunctie (totaalbilirubine en ASAT-waarde binnen ULN) (zie rubriek 4.2).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Carcinogeniciteit

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met acalabrutinib.

#### Genotoxiciteit/mutageniciteit/fototoxiciteit

Acalabrutinib was niet mutageen bij een bacteriële omgekeerde mutatie-assay, bij een *in vitro* uitgevoerd chromosoom aberratie-assay of bij een *in vivo* uitgevoerd micronucleus-assay met muisbeenmerg.

In een *in-vitro*-fototoxiciteitstest bleek acalabrutinib een mogelijk fototoxische potentieel te hebben met een 3T3-cellijn (zie rubriek 4.4).

#### Herhaalde-dosistoxiciteit

Bij ratten werden microscopische bevindingen van minimale en lichte ernst waargenomen in de alvleesklier (hemorragie/pigment/ontsteking/fibrose in eilandjes) bij alle dosisniveaus. Niet negatieve bevindingen van minimale tot lichte ernst in de nieren (buisbasofilie, buisregeneratie en ontsteking) zijn waargenomen in onderzoeken van maximaal 6 maanden met een *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) van 30 mg/kg/dag bij ratten. De gemiddelde blootstellingen (AUC) bij de NOAEL bij mannelijke en vrouwelijke ratten komen overeen met respectievelijk 0,6x en 1x de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags. De *Lowest Adverse Observed Effect Level* (LOAEL) waarop omkeerbare nier- (matige buisdegeneratie) en lever- (individuele hepatocytneecrose) bevindingen werden waargenomen in het onderzoek naar chronische toxiciteit bij de rat was 100 mg/kg/dag en bood een blootstellingsmarge 4,2 keer hoger dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags. In onderzoeken van 9 maanden bij honden, was de NOAEL 10 mg/kg/dag, hetgeen overeenkomt met een AUC van 3x de klinische blootstelling bij de aanbevolen klinische dosis. Minimale buisdegeneratie in de nier, lichte dalingen in miltgewicht en minimale tot lichte dalingen van voorbijgaande aard van rode celmassa en verhogingen van ALAT en alkalinefosfatase werden waargenomen bij 30 mg/kg/dag (9x de klinische AUC) bij honden. Harttoxiciteiten bij ratten (myocardiale bloeding, ontsteking en necrose) en honden (perivasculaire/vaatontsteking) werden alleen waargenomen bij dieren die stierven tijdens onderzoeken bij doses hoger dan de maximaal getolereerde dosis (MTD). De blootstelling in ratten en honden met hartbevindingen was respectievelijk ten minste 6,8 keer en 25 keer de klinische AUC. Omkeerbaarheid voor de hartbevindingen kon niet worden beoordeeld omdat deze bevindingen alleen werden waargenomen bij doses hoger dan de MTD.

#### Reproductietoxicologie



Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke of vrouwelijke ratten bij blootstellingen aan respectievelijk 10 of 9 keer de klinische AUC bij de aanbevolen dosis.

Er werden geen effecten op embryo-foetale ontwikkeling en overleving waargenomen bij drachtige ratten, bij blootstellingen aan ongeveer 9 keer de AUC bij patiënten in de aanbevolen dosis van 100 mg tweemaal daags. In twee reproductieve onderzoeken bij ratten werd dystokie (langere/moeilijke bevalling) waargenomen bij blootstellingen aan > 2,3 keer de klinische blootstelling bij 100 mg tweemaal daags. De aanwezigheid van acalabrutinib en zijn actieve metaboliet werd bevestigd in foetaal ratplasma. Acalabrutinib en zijn actieve metaboliet worden uitgescheiden in de moedermelk van ratten.

In een embryo-foetaal onderzoek bij drachtige konijnen, verminderde het foetale lichaamsgewicht en werd vertraagde ossificatie waargenomen bij concentraties die maternale toxiciteit produceerden die 2,4 keer hoger waren dan de menselijke AUC bij de aanbevolen dosis.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal watervrij silica  
Gedeeltelijk voorverstijfseld maïszetmeel  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Natriumzetmeelglycollaat

#### Omhulsel van de capsule

Gelatine  
Titanaandioxide (E171)  
IJzeroxide geel (E172)  
Indigokarmijn (E132)

#### Drukinkt

Schellak  
IJzeroxide zwart (E172)  
Propyleenglycol (E1520)  
Ammoniumhydroxide

### **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**

Aluminium/Aluminium blisterverpakkingen met zon/maan-symbolen met 6 of 8 harde capsules. Dozen van 56 of 60 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**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zweden

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

EU/1/20/1479/001  
EU/1/20/1479/002

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

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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