

OSA VI.2 JULKISEN YHTEENVEDON OSIOT

Osa VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Keuhkosityöpä on syöpäkuolemien yleisin aiheuttaja miehillä ja syöpäkuolemien toiseksi yleisin aiheuttaja naisilla. Vuonna 2012 27 EU-maassa oli noin 310 000 äskettäin todettua keuhkosityöpätapausta (kaikki tyypit).

Noin 85 % keuhkosityöpätapauksista on ei-pienisoluisista keuhkosityöpää. Toteamishetkellä 10–15 %:lla potilaista on paikallisesti levinnyt syöpä (aste IIIB) ja 40 %:lla potilaista metastasoitunut syöpä (aste IV).

Vuonna 2012 Euroopan maissa noin 56–63 % (173 400–195 000) kaikista uusista keuhkosityöpätapauksista todettiin pitkälle edenneeksi ei-pienisoluiseksi keuhkosityöväksi. Näistä 62 400–70 200 todettiin tyypiltään adenokarsinoomaksi.

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ennuste ei ole muuttunut merkittävästi viime vuosikymmenten aikana. Ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä 5 vuoden kokonaiselossaolo-osuus on 16–19 %, joten taudin hoito on edelleen merkittävä kliininen haaste.

Osa VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

VARGATEF® on tarkoitettu yhdessä dosetaksin kanssa paikallisesti levinneen, metastasoituneen tai paikallisesti uusiutuneen, histologialtaan adenokarsinoomatyypin ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuispotilaille ensilinjan solunsalpaajahoidon jälkeen.

1199.13-avaintutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joiden kasvaimet olivat histologialtaan erilaisia. Näistä 652 potilasta (320:llä oli adenokarsinooma) sai VARGATEF®-valmistetta yhdessä dosetaksin kanssa ja 655 potilasta (333:lla oli adenokarsinooma) sai lumelääkettä yhdessä dosetaksin kanssa. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaolo eli aika, jolloin potilas sairastaa syöpää mutta syöpä ei pahene VARGATEF®-hoidon aikana. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaolo eli aika, jonka potilas elää VARGATEF®-hoidon aloittamisen jälkeen.

VARGATEF® pienensi adenokarsinoomapotilailla kasvaimen etenemisen tai kuoleman riskiä merkittävästi (23 %); kuoleman riski pieneni merkittävästi (17 %). Etenemisvapaa elossaolo piteni VARGATEF®-hoidossa 2,8 kuukaudesta 4,2 kuukauteen. Kokonaiselossaolo piteni 10,3 kuukaudesta 12,6 kuukauteen. Lisäksi VARGATEF®-hoito paransi taudinhallintaa ja pienensi kasvainta merkittävästi, eniten adenokarsinoomapotilailla.

Osa VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

1199.13-avaintutkimuksessa ja 1199.14-tukitutkimuksessa VARGATEF®-hoidosta oli kliinisesti merkittävää hyötyä, etenkin potilailla, jotka saivat toisen linjan hoitoa pitkälle edenneeseen tai uusiutuneeseen, histologialtaan adenokarsinoomatyypiseen ei-pienisoluiseseen keuhkosityöpään. Tiedot eivät osoita, että VARGATEF®-hoidon teho olisi erilainen muissa potilasalaryhmissä, jotka määritellään iän, sukupuolen, etnisen taustan, maantieteellisen alueen ja tupakointitatuksen perusteella.

Osa VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Osa VI. Taulukko 5 Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Ripuli	Vaiheen III avaintutkimuksessa (VARGATEF® + dosetakseli, 1199.13-tutkimus) ripulia esiintyi todennäköisemmin VARGATEF®-hoitoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Valtaosa ripulitapahtumista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hallittavissa käyttämällä pienempiä VARGATEF®-annoksia ja ripulilääkkeitä, kuten loperamidia.	Hoito on aloitettava ripulin ensimmäisten merkkien ilmaannuttua. Hoitoon kuuluvat riittävä nesteytys ja elektrolyyttien anto (nestehukan ehkäisyyn tai hoitoon) ja ripulilääkkeiden anto. Jos potilaalla on vaikea ripuli, VARGATEF®-hoito on ehkä lopetettava tai annosta on pienennettävä. VARGATEF®-annoksen pienentämistä koskevat suositukset on annettu valmisteyhteenvedossa.
Maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen ja poikkeavan suuri bilirubiinipitoisuus (hyperbilirubinemia)	1199.13-tutkimuksessa maksaentsyymipitoisuudet kohosivat useammin VARGATEF®-valmistetta ja dosetakselia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä ja dosetakselia saaneilla. Useimmiten kohoaminen oli vaikeusasteeltaan lievää tai keskivaikeaa, pitoisuudet normalisoituivat valtaosalla potilaista eikä kohoaminen johtanut ilmeiseen maksatautiin.	Kliinisissä VARGATEF®-tutkimuksissa kohonneet maksaentsyymipitoisuudet normalisoituivat yleensä, kun VARGATEF®-hoito keskeytettiin. Maksaentsyymi- ja bilirubiinipitoisuuksia on seurattava huolellisesti ja säännöllisesti VARGATEF®-hoidon aloittamisen jälkeen. Jos maksaentsyymipitoisuudet kohoavat merkittävästi, VARGATEF®-hoidon keskeyttämistä ja sen jälkeen pienempien annosten käyttöä tai hoidon lopettamista kokonaan on harkittava. VARGATEF®-annoksen pienentämistä koskevat suositukset on annettu valmisteyhteenvedossa.
Veren valkosolujen vähyys (neutropenia)	1199.13-tutkimuksessa neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa esiintyi enemmän VARGATEF®-valmistetta ja dosetakselia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä ja dosetakselia saaneilla potilailla. Neutropenia on dosetakselin tunnettu haittavaikutus.	Verenkuvaa on seurattava hoidon aikana, etenkin dosetakselia sisältävän yhdistelmähoidon aikana. VARGATEF®-annoksen pienentämistä koskevat suositukset on annettu valmisteyhteenvedossa.
Bakteerin aiheuttama verenmyrkytys (sepsis)	1199.13-tutkimuksessa VARGATEF®-valmistetta ja dosetakselia saaneilla potilailla esiintyi enemmän sepsistä kuin	Sepsistä on esiintynyt neutropenian komplikaationa. Verenkuvaa on tutkittava hoidon aikana, etenkin dosetakselia

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	lumelääkettä ja dosetakselia saaneilla. Sepsis on dosetakselin tunnettu haittavaikutus.	sisältävän yhdistelmähoidon aikana. VARGATEF®-annoksen pienentämistä koskevat suositukset on annettu valmisteyhteenvedossa.
Tromboemboliset laskimotapahtumat	1199.13-tutkimuksessa tromboembolisia laskimotapahtumia, etenkin syviä laskimotukoksia, esiintyi enemmän VARGATEF®-valmistetta ja dosetakselia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä ja dosetakselia saaneilla potilailla.	Potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolisten tapahtumien varalta. VARGATEF®-hoito on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu henkeä uhkaava tromboembolinen laskimotapahtuma.
Perforaatiot (maha-suolikanavan ja muut)	1199.13-tutkimuksessa VARGATEF®-valmistetta ja dosetakselia saaneilla potilailla ei esiintynyt enempää perforaatioita kuin lumelääkettä ja dosetakselia saaneilla potilailla. Muutamalle potilaalle kehittyi maha-suolikanavan perforaatio tai muu perforaatio.	Hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalle on tehty aiemmin vatsan alueen leikkaus. Vargatef-hoidon saa aloittaa suuren leikkauksen jälkeen aikaisintaan 4 viikon kuluttua. VARGATEF®-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy maha-suolikanavan perforaatio.
Verenvuoto	1199.13-tutkimuksessa verenvuodon kokoneiden adenokarsinomapotilaiden määrä oli hoitoryhmissä samaa luokkaa. Levyepiteelikarsinomapotilailla verenvuotoja esiintyi enemmän VARGATEF®-ryhmässä kuin lumeryhmässä.	Samanaikaista antikoagulaatiohoitoa, kuten varfariinia tai fenprokumonia, saavia potilaita on seurattava säännöllisesti hyytymisparametrien muutosten (esim. protrombiini-aika ja INR-arvo) ja kliinisten verenvuotoepisodien varalta. Aivometastaasipotilaita on seurattava tarkasti aivoverenvuodon oireiden ja löydösten varalta. VARGATEF®-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on ollut äskettäin keuhkoverenvuoto (> 2,5 ml punaista verta) tai sentraalisesti sijaitseva kasvain ja radiologista näyttöä suurten verisuonien paikallisesta invaasiosta tai radiologista näyttöä onteloiden kasvaimista tai nekroottisista kasvaimista.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Kohonnut verenpaine (hypertensio)	Kohonnut verenpaine on VEGFR:n estäjien lääkeryhmään kuuluvien lääkevalmisteiden tunnettu haittavaikutus. 1199.13-tutkimuksessa verenpaineen kohoamista esiintyi VARGATEF®-ryhmässä lukumääräisesti useammalla potilaalla kuin lumeryhmässä mutta odotettua harvemmin kuin VARGATEF®-valmisteen kanssa samaan lääkeryhmään kuuluvien lääkkeiden käytön yhteydessä. Verenpaineen kohoaminen oli vaikeusasteeltaan yleensä lievää tai keskivaikeaa ja korjautui valtaosalla potilaista. Uuden verenpainelääkityksen 1199.13-tutkimuksen aikana aloittaneiden potilaiden määrä oli pieni VARGATEF®-ryhmässä.	Verenpainetta alentavaa lääkitystä käyttävien potilaiden verenpaine on mitattava säännöllisin väliajoin verenpainetaudin tarpeen mukaan. Kaikkien potilaiden verenpaine on mitattava rutiininomaisesti kliinisen tarpeen mukaan.

Osa VI. Taulukko 6

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (mm. syy, jonka vuoksi riskiä pidetään mahdollisena)
Tromboemboliset valtimotapahtumat	Tromboemboliset valtimotapahtumat ovat VEGFR:n estäjien lääkeryhmään kuuluvien lääkevalmisteiden tunnettu vaikutus. Tromboembolisten valtimotapahtumien lisääntymisestä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla ei ole näyttöä 1199.13-tutkimuksessa kerättyjen tietojen perusteella. Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla tromboembolisia valtimotapahtumia esiintyi VARGATEF®-hoitoa saaneilla potilailla kuitenkin useammin kuin lumetta saaneilla. Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla on erilainen anamneesi ja erilaiset riskitekijät kuin ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla.
Hoito raskaana olevilla naisilla ja teratogeenisuus	VARGATEF®-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. VARGATEF®-valmisteen ominaisuudet antavat viitteitä alkioon/sikiöön kohdistuvasta haittavaikutuksesta, joka vahvistettiin ei-kliniisessä tutkimuksessa. Varotoimenpiteenä VARGATEF®-hoitoa ei siis pidä käyttää raskauden aikana, ellei kliininen tila tätä edellytä. VARGATEF®-hoitoa saavia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskautta VARGATEF®-hoidon aikana ja käyttämään riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 kk ajan viimeisen VARGATEF®-annoksen jälkeen.
Maksan vajaatoiminta	Maksan laboratoriotestien muutoksia on havaittu

Riski	Mitä tiedetään (mm. syy, jonka vuoksi riskiä pidetään mahdollisena) VARGATEF®-hoitoa saaneilla potilailla. Kliinisissä VARGATEF®-tutkimuksissa kohonneet maksaentsyymipitoisuudet normalisoituivat yleensä, kun VARGATEF®-hoito keskeytettiin. Ei voida kuitenkaan sulkea pois sitä, että joillekin potilaille saattaa kehittyä maksan vajaatoiminta.
Sydänvaivat (sydämen vajaatoiminta)	Jotkin VARGATEF®-valmisteen kanssa samaan lääkeryhmään kuuluvat lääkkeet saattavat aiheuttaa sydänvaivoja, kuten sydämen vajaatoimintaa tai kongestiivista sydämen vajaatoimintaa. 1199.13-tutkimuksessa sydämen vajaatoimintaa esiintyi hyvin harvalla potilaalla sekä lume- että VARGATEF®-tutkimusryhmässä. Adenokarsinoomapotilailla ei ilmoitettu sydämen vajaatoimintaa.
EKG-tutkimuksessa havaittavat sydänsähkökäyrän poikkeavuudet (QT-ajan pidentyminen)	Sydänsähkökäyrän poikkeavuuksia (nk. QT-ajan pidentymistä) on havaittu joidenkin VARGATEF®-valmisteen kanssa samaan lääkeryhmään kuuluvien lääkkeiden käytön yhteydessä. Ei kuitenkaan ole näyttöä siitä, että VARGATEF® suurentaisi QT-ajan pidentymisen riskiä. Tiedot perustuvat ei-kliinisiin tutkimuksiin, tutkimukseen munuaissyöpäpotilailla ja 1199.13-tutkimukseen ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla.

Osa VI. Taulukko 7 Puuttuvat tiedot

Puuttuvat tiedot	Mitä tiedetään
Hoito imettävillä naisilla	VARGATEF®-valmistetta ei ole tutkittu imettävillä naisilla. Prekliiniset tutkimukset osoittivat, että pieni määrä nintedanibia ja sen metaboliitteja erittyi maitoon imettävillä rotilla. Varotoimenpiteenä imetys on siis lopetettava VARGATEF®-hoidon ajaksi.
Hoito maksan vajaatoimintapotilailla	Onkologian kliinisessä tutkimusohjelmassa useimmilla potilailla oli normaali maksatoiminta (81,5 %) tai lievä maksan vajaatoiminta (14,9 %). 1199.13-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla kokonaisbilirubiini oli yli viitealueen ylärajan (ULN) ja/tai alaniiniaminotransferaasi (ALAT) > 1,5 x ULN ja/tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) > 1,5 x ULN. Tietoja ei ole riittävästi sen arvioimiseksi, aiheuttaako VARGATEF®-hoito riskin potilaille, joilla on keskivaikkea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Kolmessa vaiheen I/II tutkimuksessa tutkittiin maksan vajaatoimintapotilaita (1199.37, 1199.39 ja 1199.120 – VARGATEF® potilailla, joilla oli pitkälle edennyt maksakarsinooma). Haittatapahtumaprofiili oli vertailukelpoinen VARGATEF®-valmistelle

Puuttuvat tiedot	Mitä tiedetään
	altistuneiden syöpäpotilaiden koko populaation haittatapahtumaprofiilin kanssa.
Hoito munuaisten vajaatoimintapotilailla	Munuaisten vajaatoimintapotilaat (seerumin kreatiniini > 1,5 x ULN) suljettiin pois vaiheen III avaintutkimuksesta ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat VARGATEF®-valmistetta + dosetakselia. Tietoja ei ole riittävästi sen arvioimiseksi, aiheuttaako VARGATEF®-hoito riskin munuaisten vajaatoimintapotilaille. Riskiä ei kuitenkaan pidetä todennäköisenä munuaisten vajaatoimintapotilailla, sillä alle 1 % VARGATEF®-kerta-annoksesta erittyi munuaisten kautta.
Hoito potilailla, joilla on paranevia haavoja	VARGATEF® saattaa vaikutusmekanisminsa takia heikentää haavojen paranemista. Tästä syystä 1199.13-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli merkittävä vamma ja/tai leikkaus tutkimukseen liittyvää satunnaistamista edeltävien 10 päivän aikana eikä haava ollut parantunut. Tutkimuksen aikana 25 potilasta lumeryhmässä ja 19 potilasta VARGATEF®-ryhmässä leikattiin, eikä haavan paranemista pidetty turvallisuusriskinä. Tästä huolimatta tarvitaan lisää tietoa markkinoilletulon jälkeisestä kokemuksesta, jotta mahdollinen turvallisuusriski voidaan sulkea kokonaan pois.
Hoito alaryhmien potilailla, joilla on keskushermostoon liittyviä liitännäissairauksia, kuten dementia, masennus tai aivometastaasi, tai liitännäissairauksia kuten niveltulehdus ja osteoporoosi	VARGATEF®-hoidon turvallisuudesta on rajallisesti tietoa potilailta, joilla on keskushermostosairauksia kuten dementia, masennus tai aivometastaasi tai muita sairauksia kuten niveltulehdus ja osteoporoosi.
< 50 kg painavien potilaiden hoito	1199.13-tutkimuksessa vakavia haittatapahtumia esiintyi < 50 kg painavilla, VARGATEF®-valmistetta ja dosetakselia saaneilla potilailla enemmän kuin ≥ 50 kg painavilla potilailla. < 50 kg painavia potilaita oli kuitenkin vähän, ja määrä oli liian pieni VARGATEF®-hoidon riskin arvioimiseen tässä populaatiossa.
Orgaanisten anionien kuljettajia OAT1 ja OAT3 estävä vaikutus <i>in vitro</i>	Laboratoriotutkimuksissa arvioidaan parhaillaan, estääkö nintedanibi joitain proteiineja, jotka kuljettavat aineita munuaisissa.

Osa VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimoitintoimia. VARGATEF®-valmisteen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

Osa VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Tutkimus	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuden liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu ³
1199.37: Avoin, vaiheen I/satunnaistettu, vaiheen II monikeskustutkimus, jossa arvioidaan BIBF 1120 -valmisteen turvallisuutta, farmakokinetiikkaa ja tehoa verrattuna sorafenibiin pitkälle edennyttä maksakarsinoomaa sairastavilla potilailla (luokka 3)	Vaihe I: suurin siedetty annos potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, ja suositeltu annos vaiheeseen II Vaihe II: nintedanibin teho ja turvallisuus verrattuna sorafenibiin maksakarsinooma-potilailla	Maksan vajaatoiminta-potilaiden hoito	Aloitettu	Lopullinen kliininen tutkimusrekisteri, mukaan lukien ryhmien 1 ja 2* potilaiden farmakokinetiikan analyysi, on odotettavissa vuoden 2015 ensimmäisen kvartaalin aikana.
1199.39: Avoin, vaiheen I/satunnaistettu, vaiheen II monikeskustutkimus, jossa arvioidaan BIBF 1120 -valmisteen turvallisuutta, farmakokinetiikkaa ja tehoa verrattuna sorafenibiin pitkälle edennyttä maksakarsinoomaa sairastavilla potilailla Aasiassa (luokka 3)	Vaihe I: suurin siedetty annos potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, ja suositeltu annos vaiheeseen II Vaihe II: nintedanibin teho ja turvallisuus verrattuna sorafenibiin maksakarsinooma-potilailla	Maksan vajaatoiminta-potilaiden hoito	Aloitettu	Lopullinen kliininen tutkimusrekisteri, mukaan lukien ryhmien 1 ja 2* potilaiden farmakokinetiikan tiedot, on saatavilla vuoden 2015 ensimmäiseen kvartaaliin mennessä.

<p>I199.120: Avoin, suurenevilla annoksilla toteutettu vaiheen I tutkimus, jossa arvioidaan kahdesti vuorokaudessa suun kautta annettavan jatkuvan nintedanibihoidon turvallisuutta ja siedettävyyttä japanilaisilla maksakarsinooma-potilailla (luokka 3)</p>	<p>Arvioida suurin siedetty annos japanilaisilla maksakarsinooma-potilailla ja suositella nintedanibiannosta myöhempiin tutkimuksiin kahdessa maksatoiminnan mukaisessa potilasryhmässä</p> <p>Arvioida nintedanibin farmakokinetiikkaa ja tutkia farmakokinetiikan ja maksan vajaatoiminnan asteen välistä korrelaatiota</p>	<p>Japanilaisten maksan vajaatoiminta-potilaiden hoito</p>	<p>Aloitettu</p>	<p>Lopulliset tiedot, mukaan lukien ryhmien 1 ja 2* potilaiden farmakokinetiikan tiedot, ovat odotettavissa vuoden 2015 neljännen kvartaalin aikana. Lopullisen kliinisen tutkimusrekisterin arvioidaan olevan saatavilla vuoden 2016 ensimmäisen kvartaalin aikana.</p>
<p>PK1407T: Nintedanibin ja ihmisen OAT-kuljettajien interaktion arviointi <i>in vitro</i> (luokka 3)</p>	<p>Määrittää BIBF 1120 -valmisteen interaktiopotentiaali OAT1:n ja OAT3:n kanssa</p>	<p>OAT1:tä ja OAT3:a estävä vaikutus <i>in vitro</i></p>	<p>Aloitettu</p>	<p>Lopullinen kliininen tutkimusrekisteri on odotettavissa vuoden 2014 loppuun mennessä</p>

* Ryhmä I sisälsi potilaat, joilla ASAT ja ALAT olivat lähtötilanteessa $\leq 2 \times \text{ULN}$ ja Child–Pugh-luokka oli A (5–6 pistettä). Ryhmä II sisälsi potilaat, joilla ASAT tai ALAT oli lähtötilanteessa $> 2 \times \text{ULN} - \leq 5 \times \text{ULN}$ tai Child–Pugh-luokka B (ainoastaan 7 pistettä).

Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset:

Mitään edellä mainituista tutkimuksista ei ole mainittu myyntiluvan ehdoissa.

Osa VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen.