

DEL VI.2 DELAR FÖR ETT OFFENTLIGT SAMMANDRAG

Del VI.2.1 Översikt över sjukdomens epidemiologi

Globalt är de flesta lungcancerfallen icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Studier har visat att förekomstfrekvensen av icke-småcellig lungcancer är 26,6–93,0 fall per 100 000 män och 6,1–33,1 fall per 100 000 kvinnor. En genetisk faktor, d.v.s. mutationer av den epidermala tillväxtfaktorreceptorn (EGFR), har stor betydelse vid planering av läkemedelsbehandling mot icke-småcellig lungcancer. Afatinib är avsett för behandling av patienter med icke-småcellig lungcancer med en EGFR-mutation.

Patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer har en dålig prognos. I randomiserade kliniska studier med platinumbaserad kemoterapi var medianöverlevnaden bara 8–11 månader. Nya studier med EGRF-tyrosinkinashämmare har rapporterat längre medianöverlevnad särskilt hos patienter med EGFR-mutationer.

Riskfaktorer för icke-småcellig lungcancer är rökning, hög ålder, manligt kön, lungsjukdom i anamnesen, vissa yrkes- eller miljöexponeringar, luftförorening och förekomst av sjukdomen i släkten. Riskfaktorer för icke-småcellig lungcancer med EGFR-mutation är kvinnligt kön, icke-rökare och asiatisk härkomst.

Del VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnytta

Prognosen för avancerad sjukdom är dålig med en total 5-årsöverlevnad på 9–13 %. Kemoterapi har visat mindre effekter på icke-småcellig lungcancer, medan målinriktade lungcancerbehandlingar har trätt fram som en ny behandlingsmetod för specifika typer av lungcancer med vissa cellmarkörer.

EGFR-receptorer hör till dessa cellmarkörer. EGFR-receptorer kallas också human epidermal tillväxtfaktorreceptorer (HER) eller ErbB-receptorer. Receptorfamiljen består av EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB och ErbB4. Under de senaste åren har EGRF-tyrosinkinashämmare introducerats som målinriktad behandling för patienter med icke-småcellig lungcancer. Afatinib är en potent, selektiv och irreversibel hämmare av ErbB-familjen.

Afatinib ger kliniskt betydelsefull nytta vid behandling av patienter med avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer och tumörer med EGFR-mutationer. Detta sker genom att läkemedlet fördröjer sjukdomsprogressionen och ger kontroll av sjukdomsrelaterade symtom. Afatinibbehandling har visats ge konsistent nytta hos patienter med EGFR-mutationspositiv icke-småcellig lungcancer som inte tidigare fått EGRF-tyrosinkinashämmare.

Del VI.2.3 Okända faktorer i samband med behandlingsnytta

Behandling med afatinib i kliniska studier visade sig ge en enhetlig behandlingsnytta för andra undergrupper av patienter utifrån ålder, kön, etnisk bakgrund, geografisk region, rökningssstatus och ECOG-prestationsförmåga (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group).

Erfarenheten av behandling av patienter med svår njur- eller leversvikt och patienter med hjärtsvikt är begränsad. Inget tyder på att effekten skulle vara annorlunda i denna patientgrupp än i andra grupper.

Del VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsrisker

PVI. Tabell 4 Viktiga identifierade risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande
Diarré (inklusive vätskeförlust och njursvikt orsakat av diarré)	<p>Diarré är en vanlig biverkning av behandling med afatinib och andra läkemedel som hör till klassen EGFR-tyrosinkinashämmare. Diarré förekommer hos nästan alla behandlade patienter (hos 8–9 patienter av 10) och börjar vanligen inom 2 veckor efter exponeringen för afatinib. Diarrén är oftast lindrig eller medelsvår och 7 av 10 patienter återhämtar sig utan konsekvenser. Afatinibdosen behöver minskas hos cirka 1 av 5 patienter, men färre än 4 av 100 patienter blir tvungna att avbryta behandlingen med afatinib på grund av diarré.</p> <p>Vätskeförlust kan förekomma, eftersom diarré orsakar förlust av vätska via magtarmkanalen. Detta är en mindre vanlig biverkning som förekommer hos 3–5 patienter av 100. En ytterligare biverkning som kan orsakas av diarré och vätskeförlust är störning i njurfunktionen som förekommer hos 3–4 patienter av 100. Både vätskeförlusten och njursvikten är lindrig (svårighetsgrad 1 eller 2) i de flesta fallen och går över efter behandlingen utan konsekvenser.</p> <p>Risken för svår diarré är förhöjd hos kvinnliga patienter, patienter med låg kroppsvikt (under 50 kg) och patienter som redan har nedsatt njurfunktion.</p>	<p>Proaktiv behandling ska inledas vid första tecken på diarré. Detta omfattar adekvat administrering av intravenös vätska och läkemedel mot diarré särskilt under de första 6 veckorna av behandlingen med afatinib.</p> <p>Behandlingen kan behöva avbrytas eller afatinibdosen justeras hos patienter med svår diarré. Patienter med vätskeförlust kan behöva intravenös administrering av elektrolyter och vätska. Denna proaktiva behandling tillsammans med avbrytande av behandlingen eller dosjustering av afatinib vid behov leder till att diarrén avtar och förekomsten av vätskeförlust och njursvikt minskar.</p> <p>Kvinnliga patienter, patienter med låg kroppsvikt och patienter som redan har nedsatt njurfunktion ska uppföljas noga. Detta beskrivs i avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet” i produktresumén.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggande
Svåra hudreaktioner	<p>Svåra hudreaktioner identifierades genom användning av termen ”hudutslag/akne”. Denna term används i databeskrivningen nedan. Hudutslag/akne är en vanlig biverkning av behandling med afatinib och andra läkemedel som hör till klassen EGFR-tyrosinkinashämmare.</p> <p>Hudutslag/akne förekommer hos 7–9 patienter av 10 och börjar vanligen inom 4 veckor efter exponeringen för afatinib. Hudutslag/akne har oftast lindrig eller medelsvår svårighetsgrad. Svåra hudreaktioner är sällsynta.</p> <p>Afatinibdosen behöver minskas hos färre än 20 av 100 patienter, men färre än 2 av 100 patienter blir tvungna att avbryta behandlingen med afatinib på grund av Hudutslag/akne.</p> <p>Svåra former av hudreaktioner, t.ex. bullösa, exfoliativa hudtillstånd med blåsor, har i sällsynta fall rapporterats under afatinib-behandling. Detta omfattar mycket sällsynta fall som tyder på Stevens-Johnsons syndrom (hos 2 patienter av 3 865).</p> <p>Hudutslag/akne förekommer oftare vid högre afatinibdoser. Patienter med störning i njurfunktionen, patienter med låg kroppsvikt (under 50 kg) och kvinnliga patienter har ökad risk för hudutslag/akne.</p>	<p>För att öka tolerabiliteten av afatinib ska patienter uppföljas noga. Proaktiv behandling omfattar t.ex. tidig administrering av mjukgörare eller antibiotika. För patienter som utsätts för solljus rekommenderas skyddande klädsel och/eller användning av solkräm. Vid utdragna eller svåra hudreaktioner kan det vara nödvändigt att minska dosen eller avbryta afatinibbehandlingen och ge extra dermatologisk behandling. Om patienten utvecklar bullösa, exfoliativa hudtillstånd med blåsor, ska afatinibbehandlingen avbrytas eller avslutas.</p> <p>Patienter med låg kroppsvikt, patienter med nedsatt njurfunktion och kvinnliga patienter ska uppföljas noga. Detta beskrivs i avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet” i produktresumén.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggande
Interstitiell lungsjukdom	<p>Interstitiell lungsjukdom är en potentiellt dödlig biverkning av läkemedel som hör till klassen EGFR-tyrosinkinashämmare. Interstitiell lungsjukdom omfattar flera lungsjukdomar som påverkar interstitiumvävnaden kring lungalveolerna. I lindriga fall kan tillståndet vara symtomfritt och endast ses som lindriga avvikande röntgenfynd. I svårare fall kan tillståndet orsaka andnöd och leda till en allvarlig inflammatorisk reaktion i lungvävnaden (akut andningssviktsyndrom) som kan vara livshotande eller dödlig.</p> <p>Vid behandling med afatinib är förekomsten av interstitiell lungsjukdom låg (1,5 %). Bland 3 864 patienter var 1 händelse dödlig. Drygt hälften av patienterna som fick interstitiell lungsjukdom på grund av behandling med afatinib var av asiatisk härkomst.</p> <p>Riskfaktorer för interstitiell lungsjukdom är kombination av olika kemoterapiläkemedel (med eller utan strålbehandling) och interstitiell lungsjukdom sedan tidigare. Risken för interstitiell lungsjukdom kan vara förhöjd hos patienter som röker.</p>	<p>Förekomsten av interstitiell lungsjukdom ska undersökas noga och uteslutas hos patienter med akuta eller försämrade lungsymtom (t.ex. andnöd, hosta och feber).</p> <p>Behandlingen med afatinib ska avbrytas under pågående undersökning av dessa symtom. Om interstitiell lungsjukdom diagnostiseras, ska behandlingen med afatinib avslutas permanent och lämplig behandling ges enligt behov. Detta beskrivs i avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet" i produktresumén.</p>
Hornhinneinflammation	<p>Hornhinneinflammation (keratit) är en inflammation av den genomskinliga främre delen av ögat (hornhinnan) och en känd biverkning i läkemedelsklassen EGFR-tyrosinkinashämmare. Vid afatinib-behandling förekommer hornhinneinflammation i sällsynta fall (hos 1 av 1 000 patienter) och svårighetsgraden är oftast lindrig.</p> <p>Hornhinneinflammation kan förekomma särskilt hos patienter som redan har ögonproblem på grund av behandling med EGFR-tyrosinkinashämmare.</p>	<p>Patienter med akuta symtom eller symtom som försvåras, t.ex. ögoninflammation, ökat tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, smärta i ögonen och/eller röda ögon, ska genast remitteras till en specialistläkare i ögonsjukdomar. Om hornhinneinflammation diagnostiseras, ska nytta och risker av att fortsätta behandlingen övervägas noga. Afatinib ska användas med försiktighet hos patienter som tidigare har haft hornhinneinflammation, ulcerativ keratit eller mycket torra ögon. Kontaktlinser ökar också risken för hornhinneinflammation och ulceration. Detta beskrivs i avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet" i produktresumén.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggande
Leversvikt	Leversvikt är en risk som förknippas med alla läkemedels som hör till klassen EGFR-tyrosinkinashämmare. Leversvikt, inklusive dödsfall, har rapporterats under behandling med afatinib hos färre än 1 patient av 100. Dessa patienter hade andra bidragande faktorer, t.ex. leversjukdom sedan tidigare och/eller övriga sjukdomar i samband med försämring av lungcancer. Jämfört med patient med normal leverfunktion i början av behandlingen hade patienter med leversvikt innan behandlingen inleddes större sannolikhet att uppleva en ökning av lever-enzymmer (alaninaminotransferas och/eller aspartataminotransaminaser) eller leversvikt.	Leversvikt, inklusive dödsfall, har rapporterats under behandling med afatinib hos färre än 1 % av patienterna. Hos dessa patienter var störande faktorer leversjukdom sedan tidigare och/eller samtidiga sjukdomar som associeras med försämring av den bakomliggande cancer. Regelbundna leverfunktionstester rekommenderas hos patienter med leversjukdom sedan tidigare. Det kan vara nödvändigt att avbryta afatinibbehandlingen hos patienter vars leverfunktion försämras. Behandlingen ska avslutas hos patienter som utvecklar svår leversvikt medan de tar afatinib. Detta beskrivs i avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet" i produktresumén.

PVI. Tabell 5 Viktiga potentiella risker

Risk	Vad är känt (inkl. orsak till varför faktorn anses vara en potentiell risk)
Minskad mängd blod pumpat av vänster kammare (ejektionsfraktion eller LVEF)/hjärtsvikt	Minskad ejektionsfraktion för vänster kammare (LVEF) eller hjärtsvikt förekom i sällsynta fall (hos färre än 2 patienter av 100) vid afatinibbehandling. I en del fall kan tillstånden dessutom ha orsakats av hjärttoxicitet av andra kemoterapeutiska läkemedel. Inget tydde på att afatinib skulle stå i samband med hjärtsvikt. Minskningen av LVEF var kliniskt signifikant endast hos mycket få patienter (drygt 1 patient av 100). I fall där uppföljningsdata var tillgängliga förekom en tendens för att sådana förändringar återhämtades trots att afatinibbehandlingen inte avbröts.
Bukspottkörtelinflammation	I kliniska studier med afatinib förekom bukspottkörtelinflammation hos färre än 1 av 100 patienter. I flera fall utvecklades bukspottkörtelinflammation upp till 8 dygn efter utsättning av afatinib. Alla patienter återhämtade sig fullständigt med undantag för en patient som fick bukspottkörtelinflammation på grund av försämring av cancer. För alla fall med tillräcklig dokumentation fanns alternativa förklaringar för bukspottkörtelinflammationen: gallsjukdom, eventuella infektioner eller ischemiska orsaker, försämring av cancer och/eller samtidig användning av läkemedel som förknippas med bukspottkörtelinflammation. Inga specifika riskfaktorer för bukspottkörtelinflammation identifierades.
Utvecklingstoxicitet	I studier som gäller utvecklingstoxicitet rapporterades inga allvarliga fynd, men på basis av afatinibs verkningsmekanism finns det en risk för skadliga effekter på embryo- och fosterutvecklingen. Därför har utvecklingstoxicitet lagts till som en viktig potentiell risk.

Risk	Vad är känt (inkl. orsak till varför faktorn anses vara en potentiell risk)
Gastrointestinal perforation	Gastrointestinal perforation (perforation i magtarmkanalen) är en klassrelaterad biverkning av andra läkemedel i samma läkemedelsklass som afatinib (EGFR-hämmare). Därför finns det en viss sannolikhet för att händelsen också kan orsakas av afatinib. Gastrointestinal perforation förekom dock hos cirka 1 av 1 000 patienter, och varken prövaren eller Boehringer Ingelheim bedömde något av dessa fall vara läkemedelsrelaterat. Riskfaktorer för gastrointestinal perforation är samtidig medicinering (t.ex. steroider eller NSAID ickesteroida smärtstillande läkemedel), sår i magtarmkanalen i anamnesen, ålder, rökning eller tarmmetastaser vid perforeringsstället.
Överkänslighetsreaktioner	På basis av hur afatinib transporteras i blodet finns det en liten risk för en allergisk reaktion mot afatinib. I kliniska studier förekom överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner) hos cirka 2 av 1 000 patienter. Totalt rapporterades 9 fall, och av dessa bedömdes 2 vara läkemedelsrelaterad och båda var icke-allvarliga och lindriga (svårighetsgrad 1 eller 2). Riskgrupper och riskfaktorer är okända.

PVI. Tabell 6 Viktiga data som saknas

Risk	Vad är känt
Brist på data om användning hos pediatrika patienter (< 18 år)	Pediatrika patienter (under 18 år) exkluderades från kliniska studier med afatinib. Därför finns det inga säkerhetsdata om användning av afatinib hos barn och ungdomar. Behandling av barn och ungdomar med afatinib rekommenderas inte för närvarande. Det finns dock inte heller något relevant användningsområde för afatinib hos pediatrika patienter för indikationen icke-småcellig lungcancer som vanligen diagnostiseras hos patienter äldre än 70 år.
Begränsad data om användning hos patienter med svår njursvikt	Njurbiverkningarna som sågs i kliniska studier var reversibla och berodde främst på effekter på njurarna orsakade av diarré och vätskeförlust. Dessutom förväntas ingen riskökning i samband med afatinibbehandling hos patienter med lindrig eller medelsvår njursvikt och ingen dosjustering behövs. På grund av brist på data om patienter med svår njursvikt rekommenderas inte användning av afatinib hos dessa patienter.
Begränsad data om användning hos patienter med svår leversvikt	Afatinib metaboliseras inte i levern. Ingen riskökning förväntas i samband med afatinibbehandling hos patienter med lindrig eller medelsvår leversvikt och ingen dosjustering behövs. Regelbundna leverfunktionstester rekommenderas hos patienter med lindrig eller medelsvår leversvikt sedan tidigare. Eftersom det inte finns några studier med patienter med svår leversvikt och med tanke på den potentiella risken för leversvikt, rekommenderas användning av afatinib dock inte hos dessa patienter.
Begränsad data om användning hos patienter med hjärtsvikt	I icke-kliniska och kliniska studier visade afatinib inte potential för hjärteffekter. Med tanke på den potentiella risken för minskad LVEF/hjärtsvikt som gäller hela läkemedelsklassen EGFR-tyrosinkinashämmare, rekommenderas dock användning med försiktighet och eventuell hjärtuppföljning hos patienter med hjärtsvikt sedan tidigare.

Risk	Vad är känt
Patienter med icke-småcellig lungcancer med EGFR-mutation som tidigare fått kemoterapi (ytterligare beskrivning)	Tillgängliga kliniska data från patienter som tidigare fått kemoterapi visar inga säkerhetsrisker för denna population. Eftersom data är begränsade för närvarande, genomförs en studie för närmare beskrivning av säkerheten.

Del VI.2.5 Sammanfattning av ytterligare riskminimeringsåtgärder av säkerhetsrisker

Alla läkemedel har en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och övrig hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, riskerna och rekommendationer för hur de minimeras. En förkortad version av detta på lekmannaspråk finns i bipacksedeln. Åtgärderna i dessa dokument kallas rutinmässiga åtgärder för minimering av risker.

Produktresumén och bipacksedeln för Giotrif finns på Giotrifs EPAR-sida. Detta läkemedel har inga ytterligare åtgärder för minimering av risker.

Del VI.2.6 Plan för utveckling efter godkännande för försäljning

PVI. Tabell 7 Lista på studier i planen för utveckling efter godkännande för försäljning

Studie/aktivitet	Syften	Undersökta säkerhetsrisker	Status	Inlämningsdatum för preliminära eller slutliga rapporter
Farmakokinetik av afatinib för utredning av elimination efter upprepad och långtidsdoserig (kategori 3)	Tid till fullständig elimination av afatinib	Utvecklingstoxicitet	Planerad	4:e kvartalet 2015 (planerad)
Ytterligare säkerhets- och effektdata om afatinib (40 mg en gång dagligen) hos patienter med icke-småcellig lungcancer med EGFR-mutation som tidigare fått kemoterapi (kategori 3)	Ytterligare beskrivning av säkerheten och effekten av afatinib (40 mg en gång dagligen) hos patienter som tidigare fått kemoterapi	Patienter med icke-småcellig lungcancer med EGFR-mutation som tidigare fått kemoterapi (ytterligare beskrivning)	Planerad	4:e kvartalet 2017 (planerad)

Det finns inga planerade effektstudier av afatinib efter godkännande för försäljning.

Del VI.2.7 Sammanfattning av ändringar i riskhanteringsplanen med tiden

Ej relevant.