

DEL VI.2 DELOMRÅDEN AV EN OFFENTLIG SAMMANFATTNING

Del VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Lungcancer är den vanligaste orsaken till cancerrelaterade dödsfall bland män och den nästvanligaste orsaken till cancerrelaterade dödsfall hos kvinnor. År 2012 diagnostiserades cirka 310 000 nya fall av lungcancer (alla typer) i de 27 EU-länderna.

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC) utgör cirka 85 % av alla lungcancerfall. Vid diagnostidpunkten har 10–15 % av patienterna lokalt avancerad cancer (stadium IIIB) och 40 % av patienterna har metastatisk cancer (stadium IV).

I europeiska länder år 2012 var cirka 56–63 % (d.v.s. 173 400–195 000) av alla nya lungcancerfall avancerad icke-småcellig lungcancer. Av dessa diagnostiserades 62 400–70 200 med undertypen adenokarcinom.

Prognosen för icke-småcellig lungcancer har inte förändrats signifikant under de senaste årtiondena. Den totala 5-årsöverlevnaden är 16–19 % och behandlingen av icke-småcellig lungcancer är fortfarande en stor klinisk utmaning.

Del VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

VARGATEF® är indicerat i kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller recidiverande icke-småcellig lungcancer med en tumörhistologi av typen adenokarcinom efter första linjens kemoterapi.

I den pivotala studien 1199.13 med patienter med olika tumörhistologier fick 652 patienter (320 med adenokarcinom) VARGATEF® i kombination med docetaxel och 655 patienter (333 med adenokarcinom) placebo med docetaxel. Det primära resultatmålet var den progressionsfria överlevnaden, d.v.s. hur länge patienter lever med cancer utan att den förvärras vid VARGATEF®-behandling. Det viktigaste sekundära resultatmålet var den totala överlevnaden, d.v.s. hur länge patienter överlever räknat från början av VARGATEF®-behandlingen.

Hos patienter med adenokarcinom minskade VARGATEF® risken för tumörprogression eller dödsfall signifikant med 23 %; risken för dödsfall minskade signifikant med 17 %. Med VARGATEF®-behandling förlängdes progressionsfri överlevnad från 2,8 månader till 4,2 månader. Total överlevnad förlängdes från 10,3 månader till 12,6 månader. Också sjukdomskontrollen och minskningen av tumörstorleken förbättrades signifikant med VARGATEF®-behandling, och den största förbättringen sågs hos patienter med adenokarcinom.

Del VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

I den pivotala studien 1199.13 och stödstudien 1199.14 visade VARGATEF® en kliniskt relevant behandlingsnytta, särskilt hos patienter som fick andra linjens behandling mot avancerad eller recidiverande icke-småcellig lungcancer med en tumörhistologi av typen adenokarcinom. Det finns inga data som skulle tyda på att effekten av VARGATEF® var annorlunda i andra undergrupper av patienter definierade enligt ålder, kön, etnisk bakgrund, geografisk region eller rökstatus.

Del VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

PVI. Tabell 5 Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Diarré	I den pivotala fas III-studien med	Behandling ska inledas vid första

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	VARGATEF® plus docetaxel (studie 1199.13) fick patienter som tog VARGATEF® mera sannolikt diarré än patienter som tog placebo. Majoriteten av diarréfallen var lindriga till medelsvåra och kunde behandlas genom att minska dosen av VARGATEF® och använda diarrémediciner, t.ex. loperamid.	tecken på diarré. Detta omfattar tillräckligt intag av vätska och elektrolyter (för att förebygga eller behandla vätskebrist) och diarrémediciner. Patienter med svår diarré måste eventuellt sluta ta VARGATEF® eller minska dosen. Rekommenderade dosminskningar för VARGATEF® finns i produktresumén.
Förhöjda leverenzymen och ovanligt högt bilirubinvärde i blodet (hyperbilirubinemi)	I studien 1199.13 förekom förhöjda leverenzymen oftare hos patienter som behandlades med VARGATEF® och docetaxel än hos dem som behandlades med placebo och docetaxel. De flesta förhöjningarna var lindriga till medelsvåra, återgick till normal nivå hos de flesta patienterna och ledde inte till märkbar leversjukdom.	I kliniska studier med VARGATEF® återgick förhöjda leverenzymen oftast till normal nivå när VARGATEF®-behandlingen avbröts. Leverenzymen och bilirubinvärden ska uppföljas noga och regelbundet efter inledning av VARGATEF®-behandling. Om relevanta leverenzymförhöjningar mäts, ska man överväga att avbryta behandlingen och sedan minska dosen eller avsluta VARGATEF®-behandlingen helt. Rekommenderade dosminskningar för VARGATEF® finns i produktresumén.
Ovanligt lågt antal vita blodkroppar (neutropeni)	I studien 1199.13 fick fler patienter som behandlades med VARGATEF® och docetaxel neutropeni och neutropeni med feber jämfört med patienter som behandlades med placebo och docetaxel. Neutropeni är en känd biverkning av docetaxel.	Blodbilden ska kontrolleras under behandlingen, särskilt under kombinationsbehandling med docetaxel. Rekommenderade dosminskningar för VARGATEF® finns i produktresumén.
Bakterieförsakad blodförgiftning (sepsis)	I studien 1199.13 förekom blodförgiftning oftare hos patienter som behandlades med VARGATEF® och docetaxel än hos dem som behandlades med placebo och docetaxel. Blodförgiftning är en känd biverkning av docetaxel.	Blodförgiftning har setts som komplikation av neutropeni. Blodbilden ska kontrolleras under behandlingen, särskilt under kombinationsbehandling med docetaxel. Rekommenderade dosminskningar för VARGATEF® finns i produktresumén.
Blodpropp i venerna	I studien 1199.13 fick patienter som behandlades med VARGATEF® och docetaxel flera blodproppar i venerna, särskilt djup ventrombos, jämfört med patienter som behandlades med placebo och docetaxel.	Patienter ska uppföljas noga med avseende på tromboemboliska händelser. VARGATEF®-behandlingen ska avbrytas hos patienter med livshotande venösa tromboemboliska reaktioner.
Perforation (gastrointestinal och icke-gastrointestinal)	I studien 1199.13 hade patienter som behandlades med VARGATEF® och docetaxel inte mera perforation än	Särskild försiktighet ska vidtas vid behandling av patienter som tidigare genomgått en bukoperation.

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	patienter som behandlades med placebo och docetaxel. Få patienter fick gastrointestinal eller icke-gastrointestinal perforation.	Behandling med VARGATEF® får inledas tidigast 4 veckor efter en större operation. VARGATEF®-behandlingen ska avslutas permanent hos patienter som får gastrointestinal perforation.
Blödning	I studien 1199.13 var antalet patienter med adenokarcinom som upplevde blödning jämförbart i behandlingsgrupperna. Bland patienter med skivepitelcancer upplevde fler patienter i VARGATEF®-gruppen än i placebogruppen blödning.	<p>Patienter som tar bloduttunnande medel, t.ex. warfarin eller fenprokumon, ska kontrolleras regelbundet för förändringar i koagulationsparametrarna (t.ex. protrombintid, INR) eller kliniska blödningshändelser.</p> <p>Patienter med hjärnmetastaser ska uppföljas noga med avseende på tecken och symtom på hjärnblödning.</p> <p>Behandling med VARGATEF® rekommenderas inte hos patienter som nyligen haft lungblödning (> 2,5 ml rött blod) och patienter med centralt belägna tumörer med röntgenbevis på lokal invasion av stora blodkärl eller radiologiska bevis på tumörer i hålrum eller nekrotiska tumörer.</p>
Högt blodtryck (hypertension):	Högt blodtryck är en känd biverkning av läkemedel som hör till gruppen VEGFR-hämmare. I studien 1199.13 var antalet patienter som fick högt blodtryck högre i VARGATEF®-gruppen jämfört med placebogruppen, men högt blodtryck förekom mera sällan än förväntat med andra läkemedel som hör till samma grupp som VARGATEF®. De flesta blodtryckshöjningarna var lindriga till medelsvåra och gick över hos största delen av patienterna. Antalet patienter som började en ny behandling mot högt blodtryck i studien 1199.13 var lågt i VARGATEF®-gruppen.	Patienter som tar blodtryckssänkande läkemedel ska genomgå mätning av blodtrycket regelbundet enligt blodtryckssjukdomens behov. Alla patienter ska genomgå regelbundna blodtrycksmätningar enligt klinisk indikation.

PVI. Tabell 6

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inkl. orsak till varför faktorn anses vara en potentiell risk)
Blodpropp i artärerna	Blodpropp i artärerna är en känd effekt av behandling med läkemedel som hör till gruppen VEGFR-hämmare. Det finns inga bevis på en ökad förekomst av blodproppar i

Risk	Vad är känt (inkl. orsak till varför faktorn anses vara en potentiell risk)
	artärerna hos patienter med icke-småcellig lungcancer på basis av data som insamlats i studien 1199.13. Bland patienter med idiopatisk lungfibros förekom blodproppar i artärerna dock oftare hos patienter som behandlades med VARGATEF® än hos dem som fick placebo. Patientpopulationen med idiopatisk lungfibros har en annorlunda sjukdomshistoria och andra riskfaktorer än patienter med icke-småcellig lungcancer.
Behandling av gravida kvinnor och teratogenicitet	VARGATEF® har inte studerats hos gravida kvinnor. Egenskaperna av VARGATEF® tyder på en eventuell skadlig effekt på embryot/fostret som bekräftades i en icke-klinisk studie. Som en försiktighetsåtgärd ska kvinnor därför inte behandlas med VARGATEF® under graviditet förutom om det kliniska tillståndet kräver behandling. Kvinnor som kan få barn och som behandlas med VARGATEF® ska rådas att undvika att bli gravida under behandlingen med VARGATEF® och att använda tillförlitliga preventivmedel under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen VARGATEF®.
Leversvikt	Förändrade levervärden har setts hos patienter som behandlas med VARGATEF®. I kliniska studier med VARGATEF® återgick förhöjda leverenzymerna oftast till normal nivå när VARGATEF®-behandlingen avbröts. Det kan dock inte uteslutas att vissa patienter kan utveckla leversvikt.
Hjärtsjukdom (hjärtsvikt)	Vissa läkemedel som hör till samma grupp som VARGATEF® kan orsaka hjärtsjukdom, t.ex. hjärtsvikt eller kongestiv hjärtsvikt. I studien 1199.13 fick mycket få patienter hjärtsvikt i både placebo- och VARGATEF®-gruppen. Hjärtsvikt rapporterades inte hos patienter med adenokarcinom.
EKG-avvikelse (QT-förlängning)	EKG-avvikelse (QT-förlängning) har setts med vissa läkemedel som hör till samma grupp som VARGATEF®. Det finns dock inga bevis på att VARGATEF® skulle öka risken för QT-förlängning. Data baserar sig på icke-kliniska studier, en studie med patienter med njurcancer och studien 1199.13 med patienter med icke-småcellig lungcancer.

PVI. Tabell 7 Information som fattas

Information som fattas	Vad är känt
Behandling av ammande kvinnor	VARGATEF® har inte studerats hos ammande kvinnor. Prekliniska studier visade att små mängder nintedanib och dess metaboliter utsöndrades i mjölken hos diande råttor. Som en försiktighetsåtgärd ska amning därför avbrytas under behandling med VARGATEF®.
Behandling av patienter med leversvikt	De flesta i det onkologiska kliniska studieprogrammet

Information som fattas	Vad är känt
	<p>hade normal leverfunktion (81,5 %) eller lindrig leversvikt (14,9 %). Patienter med ett totalt bilirubinvärde över den övre normalvärdesgränsen (ULN) och/eller alaninaminotransferas (ALAT) > 1,5 x ULN och/eller aspartataminotransferas (ASAT) > 1,5 x ULN uteslöts från studien 1199.13. Det finns inte tillräckliga data för att utvärdera om VARGATEF®-behandling utgör en risk för patienter med medelsvår till svår leversvikt.</p> <p>Tre fas I/II-studier undersökte patienter med leversvikt (1199.37, 1199.39 och 1199.120 – VARGATEF® hos patienter med avancerat hepatocellulärt karcinom). Biverkningsprofilen var jämförbar med profilen för den totala populationen av cancerpatienter som exponerats för VARGATEF®.</p>
Behandling av patienter med njursvikt	<p>Patienter med njursvikt (serumkreatinin >1,5 x ULN) uteslöts ur den pivotala fas III-studien med VARGATEF® + docetaxel hos patienter med icke-småcellig lungcancer. Det finns inte tillräckliga data för att utvärdera om VARGATEF®-behandling utgör en risk för patienter med njursvikt. Eftersom mindre än 1 % av en engångsdos av VARGATEF® utsöndras via njurarna förväntas dock ingen risk för patienter med njursvikt.</p>
Behandling av patienter med läkande sår	<p>På grund av sin verkningsmekanism kan VARGATEF® hämma sårhäkning. Därför uteslöts patienter med större skador och/eller operation inom 10 dygn före studierandomiseringen och ofullständig sårhäkning från studien 1199.13. Under studien genomgick 25 patienter i placebogrupperna och 19 patienter i VARGATEF®-gruppen en operation, och sårhäkning ansågs inte utgöra en säkerhetsrisk. Ytterligare data från erfarenhet efter introduktionen på marknaden behövs dock för att helt kunna utesluta denna säkerhetsrisk.</p>
Behandling av undergrupper med samtidiga sjukdomar i centrala nervsystemet såsom demens, depression och hjärnmetastaser eller samtidiga andra sjukdomar såsom ledinflammation och osteoporos	<p>Det finns begränsat med data om säkerheten av VARGATEF®-behandling hos patienter med sjukdomar i centrala nervsystemet såsom demens, depression och hjärnmetastaser eller andra sjukdomar såsom ledinflammation och osteoporos.</p>
Behandling av patienter som väger < 50 kg	<p>I studien 1199.13 förekom en högre frekvens av allvarliga biverkningar hos patienter som vägde < 50 kg och behandlades med VARGATEF® + docetaxel jämfört med patienter som vägde ≥ 50 kg. Antalet patienter med kroppsvikt < 50 kg var dock lågt och därför otillräckligt för utvärdering av huruvida VARGATEF®-behandling utgör en risk för denna patientgrupp.</p>
Potential att hämma de organiska anjontransportörerna OAT1 och OAT3 in	<p>Laboratoriestudier pågår för utvärdering av huruvida nintedanib hämmar vissa proteiner som transporterar</p>

Information som fattas vitro	Vad är känt substanser i njurarna.
---------------------------------	---------------------------------------

Del VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder. Produktresumén och bipacksedeln för VARGATEF® finns på Fimeas internetsidor (www.fimea.fi).

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

Del VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Studie	Mål	Säkerhetsfrågor som behandlas	Status	Planerat datum för mellan- och slutrapporten ³
1199.37: En öppen fas I-/randomiserad fas II-multicenterstudie för att utvärdera säkerheten, farmakokinetiken och effekten av BIBF 1120 jämfört med sorafenib vid behandling av patienter med avancerat hepatocellulärt karcinom. (kategori 3)	Fas I: maximal tolererad dos (MTD) hos patienter med lindrig till medelsvår leversvikt och rekommenderad dos för fas II Fas II: effekt och säkerhet av nintedanib jämfört med sorafenib hos patienter med hepatocellulärt karcinom	Behandling av patienter med leversvikt	Inledd	Den slutliga kliniska studierapporten som omfattar farmakokinetiska analyser av patienter i grupp 1 och 2* väntas under första kvartalet 2015.
1199.39: En öppen fas I-/randomiserad fas II-multicenterstudie för att utvärdera säkerheten, farmakokinetiken och effekten av BIBF 1120 jämfört med sorafenib vid behandling av patienter i Asien med avancerat hepatocellulärt karcinom (kategori 3)	Fas I: MTD hos patienter med lindrig till medelsvår leversvikt och rekommenderad dos för fas II Fas II: effekt och säkerhet av nintedanib jämfört med sorafenib hos patienter med hepatocellulärt karcinom	Behandling av patienter med leversvikt	Inledd	Den slutliga kliniska studierapporten som omfattar farmakokinetiska data för patienter i grupp 1 och 2* blir tillgänglig första kvartalet 2015.

1199.120: En öppen fas I-studie med dosökning för att utvärdera säkerheten och tolerabiliteten av kontinuerlig oral nintedanibbehandling två gånger om dygnet hos japanska patienter med hepatocellulärt karcinom (kategori 3)	För att utvärdera MTD hos japanska patienter med hepatocellulärt karcinom och rekommendera en ytterligare studier med två patientgrupper enligt leverfunktion För att utvärdera farmakokinetiken av nintedanib och utreda ett samband mellan farmakokinetiken och graden av leversvikt	Behandling av japanska patienter med leversvikt	Inledd	Slutliga data som omfattar farmakokinetiska data för patienter i grupp 1 och 2* väntas under fjärde kvartalet 2015. Den slutliga kliniska studierapporten planeras för första kvartalet 2016.
PK1407T: In vitro-utvärdering av interaktion mellan nintedanib och humana OAT-transportörer (kategori 3)	För att bestämma interaktionspotentialen av BIBF 1120 i förhållande till OAT1 och OAT3	Potential att hämma OAT1 och OAT3 in vitro	Inledd	Den slutliga kliniska studierapporten väntas före slutet av 2014

* Grupp I omfattar patienter med ASAT och ALAT $\leq 2 \times$ ULN och Child Pugh A (5–6 poäng) i utgångsläget. * Grupp II omfattar patienter med ASAT eller ALAT $> 2 \times$ ULN till ≤ 5 ULN eller Child Pugh B (endast 7 poäng) i utgångsläget.

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Inga av de ovan nämnda studierna utgör villkor för godkännandet för försäljning.

Part VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Ej relevant.