

Portrazza

▼ M R EF

Lilly

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 16 mg/ml
(Tillhandahålls för närvarande ej) (Klar till lätt opalescent och färglös till lätt gulaktig lösning.)

Cytostatiska/cytotoxiska medel, monoklonala antikroppar.

Aktiv substans:

Necitumumab

ATC-kod:

L01XC22

Företaget omfattas av Läkemedelsförsäkringen

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 10 november 2016.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Portrazza i kombination med gemcitabin- och cisplatinkemoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-uttryckande icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp som inte tidigare behandlats med kemoterapi för denna sjukdom.

Kontraindikationer

Tidigare allvarlig eller livshotande överkänslighetsreaktion mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Dosering

Necitumumab får endast administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av onkologisk kemoterapi. Lämplig medicinsk utrustning för behandling av allvarliga infusionsreaktioner ska finnas tillgänglig under infusion av necitumumab. Återupplivningsutrustning måste finnas tillgängligt.

Dosering

Portrazza administreras som tillägg till gemcitabin- och cisplatinbaserad kemoterapi i upp till 6 behandlingscykler, följt av enbart Portrazza till patienter vars sjukdom inte har progredierat, fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Rekommenderad dos Portrazza är 800 mg (fast dos) administrerad som intravenös infusion under 60 minuter dag 1 och dag 8 i varje 3-veckorscykel. Om långsammare infusionshastighet är indicerad ska infusionstiden inte överstiga 2 timmar.

Patienterna ska övervakas under infusionen avseende tecken på infusionsrelaterade reaktioner.

Premedicinering

För patienter som tidigare haft en överkänslighetsreaktion grad 1-2 eller infusionsrelaterad reaktion mot Portrazza rekommenderas premedicinering med kortikosteroid och antipyretikum samt en antihistamin.

Före varje necitumumabinfusion måste eventuell premedicinering med tanke på eventuella hudreaktioner övervägas.

Dosjusteringar

Rekommenderade åtgärder vid infusionsrelaterade reaktioner och hudreaktioner finns i tabell 1 och 2.

Överkänslighets-/infusionsrelaterade reaktioner

Tabell 1 – Rekommenderade åtgärder vid överkänslighets-/infusionsrelaterade reaktioner

Toxicitetsgrad^a	Rekommenderad åtgärd (samtliga tillfällen)
Grad 1	<ul style="list-style-type: none">● Ge resten av infusionen med halverad infusionshastighet.^b● Övervaka patientens tillstånd och ev. försämring.● För efterföljande infusioner, se avsnittet om premedicinering.
Grad 2	<ul style="list-style-type: none">● Avbryt infusionen. När reaktionen gått tillbaka till

	<p>grad ≤ 1, återuppta infusionen med halverad infusionshastighet.^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Övervaka patientens tillstånd och ev. försämring. ● För efterföljande infusioner, se avsnittet om premedicinering.
Grad 3-4	<ul style="list-style-type: none"> ● Avbryt infusionen omedelbart och avsluta/avstå all vidare behandling med necitumumab permanent.

^a Toxicitetsgrad enligt NCI-CTCAE, version 3.0

^b När infusionshastigheten har sänkts på grund av en överkänslighets-/infusionsrelaterad reaktion av grad 1 eller 2 rekommenderas den lägre infusionshastigheten för alla efterföljande infusioner. Infusionstiden ska inte överstiga 2 timmar.

Hudreaktioner

Tabell 2 - Rekommenderade åtgärder vid hudreaktioner

Toxicitetsgrad^a	Rekommenderad åtgärd (samtliga tillfällen)
Grad 1 och 2	<ul style="list-style-type: none"> ● Ingen dosjustering behövs
Grad 3	

- Gör uppehåll i behandlingen i högst 6 veckor efter dag 1 i den senaste behandlingscykeln, tills symtomen gått tillbaka till grad ≤ 2 . Sätt ut behandlingen permanent om symtomen inte gått tillbaka till grad ≤ 2 efter uppehåll i två konsekutiva cykler (6 veckor).
- Efter förbättring till grad ≤ 2 återupptas behandlingen med reducerad dos om 400 mg. Om symtomen förvärras med 400 mg, sätt ut behandlingen permanent.
- Om symtomen inte förvärras med 400 mg under minst en behandlingscykel kan dosen ökas till 600 mg. Om symtomen förvärras med 600 mg görs tillfälligt uppehåll, i högst 6 veckor efter dag 1 i den senaste behandlingscykeln, tills symtomen gått tillbaka till grad ≤ 2 . Efter förbättring till grad ≤ 2 återupptas behandlingen med reducerad dos om 400 mg.

	<ul style="list-style-type: none"> ● Om symtomen inte förvärras med 600 mg under ytterligare en behandlingscykel kan dosen ökas ytterligare till 800 mg. ● Sätt ut behandlingen permanent om patienten får hudindurationer/fibros av grad 3.
Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> ● Avbryt infusionen med necitumumab omedelbart och permanent.

^a Toxicitetsgrad enligt NCI-CTCAE, version 3.0

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av necitumumab för en pediatrik population för indikationen icke-småcellig lungcancer.

Äldre

Ingen dosreduering, annat än den som rekommenderas för alla patienter, är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det saknas data om administrering av necitumumab till patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Ingen dosreducering rekommenderas.

Nedsatt leverfunktion

Det saknas data om administrering av necitumumab till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Ingen dosreducering rekommenderas.

Administreringsätt

Portrazza är endast avsett för intravenöst bruk. Det administreras som intravenös infusion med en infusionspump under cirka 60 minuter. Portrazza får inte ges som intravenös bolus eller push (stötdos). Om patienten tidigare haft överkänslighets- eller infusionsrelaterade reaktioner ska rekommendationer om lämpliga åtgärder vid dessa reaktioner följas, enligt tabell 1.

Använd endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning för spädning. Portrazza-infusioner ska inte administreras eller blandas med glukoslösningar.

Varningar och försiktighet

Tromboemboliska händelser

Venösa tromboemboliska händelser (VTE) och arteriella tromboemboliska händelser (ATE), inklusive dödsfall, observerades vid behandling med necitumumab kombinerat med gemcitabin och cisplatin.

Administrering av necitumumab ska noga övervägas till patienter med tromboemboliska händelser i anamnesen (t.ex. lungemboli, djup ventrombos, hjärtinfarkt eller stroke) eller tidigare kända

riskfaktorer för tromboemboliska händelser (såsom hög ålder, patienter som varit immobiliserade under längre tid, allvarligt hypovolemiska patienter, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili). Den relativa risken för VTE eller ATE var ungefär 3-faldigt högre för de patienter som tidigare haft VTE eller ATE. Necitumumab bör inte ges till patienter med flera riskfaktorer för tromboemboliska händelser, såvida inte nyttan överväger riskerna för patienten.

Trombosprofylax bör övervägas efter noggrann bedömning av patientens riskfaktorer (inklusive den ökade risken för allvarlig blödning hos patienter med kaviterande tumörer eller där tumören involverar större blodkärl).

Patienter och läkare bör vara medvetna om tecken och symtom på tromboembolism. Patienter skall instrueras att söka läkarvård om de utvecklar symtom som andfåddhet, bröstsmärta, svullna armar eller ben.

För patienter som får en VTE eller ATE ska utsättning av necitumumab övervägas efter en noggrann nytta-riskbedömning för den enskilde patienten.

I en klinisk prövning av avancerad NSCLC av icke-skivepiteltyp sågs en högre frekvens av allvarliga tromboemboliska händelser (inklusive fatala händelser) i gruppen som fick necitumumab plus pemetrexed och cisplatin än i gruppen som fick pemetrexed och cisplatin. Tillägget av necitumumab förbättrade inte effekten jämfört med enbart pemetrexed och cisplatin vid avancerad NSCLC av icke-skivepiteltyp.

Sjukdomar i hjärta och andningsvägar

En ökad frekvens av hjärt- och andningsstillestånd eller plötslig död har observerats med necitumumab. Hjärt- och andningsstillestånd eller plötslig död rapporterades hos 2,8 % (15/538) av de patienter

som fick necitumumab i kombination med gemcitabin och cisplatin, jämfört med hos 0,6 % (3/541) av de patienter som fick enbart kemoterapi. Tolv av de femton patienterna dog inom 30 dagar efter den sista dosen av necitumumab och hade komorbida tillstånd inklusive historia med kranskärslsjukdom (n = 3), hypomagnesemi (n = 4), kronisk obstruktiv lungsjukdom (n = 7) och högt blodtryck (n = 5). Elva av de tolv patienterna dog ensamma utan vittnen. Patienter med allvarlig kranskärslsjukdom, hjärtinfarkt de senaste 6 månaderna, okontrollerad hypertoni och okontrollerad hjärtsvikt deltog inte i den pivotala studien. Den ökade risken för hjärtstillestånd eller plötslig död hos patienter som tidigare haft kranskärslsjukdom, hjärtsvikt eller arytmier jämfört med patienter utan dessa komorbida tillstånd är inte känd.

Överkänslighets-/infusionsrelaterade reaktioner

Överkänslighets-/infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats med necitumumab. Dessa reaktioner debuterade vanligen efter den första eller andra administreringen av necitumumab. Övervaka patienten under och efter infusionen avseende tecken på överkänslighets- och infusionsrelaterade reaktioner, med återupplivningsutrustning och lämpliga medicinska resurser snabbt tillgängliga. För patienter som tidigare fått en överkänslighetsreaktion grad 1-2 eller infusionsrelaterad reaktion mot Portrazza rekommenderas premedicinering med kortikosteroid och antipyretikum samt en antihistamin.

Hudreaktioner

Hudreaktioner har rapporterats med necitumumab. Dessa debuterade främst under den första behandlingscykeln. Förebyggande hudbehandling med fuktighetskräm, solskyddsmedel, topikala steroider (1 % hydrokortisonkräm) och ett

oralt antibiotikum (t.ex. doxycyklin) efter kliniskt behov, kan användas för att hantera hudreaktioner. Patienterna kan rekommenderas att använda fuktighetskräm, solskyddsmedel och topikal steroidkräm på ansiktet, händerna, fötterna, halsen, ryggen och bröstet.

Avvikande elektrolytvärden

En progressiv sänkning av magnesiumvärdet i serum förekommer frekvent (81,3%) och kan leda till svår hypomagnesemi (18,7%). Hypomagnesemi kan återkomma med samma svårighetsgrad eller värre efter doseringsuppehåll. Patienterna ska noga kontrolleras avseende serumelektrolyter, såsom magnesium, kalium och kalcium, före varje administrering av necitumumab och efter avslutad behandling med necitumumab, tills värdena återgått till de normala. Snabb tillförsel av elektrolytersättning rekommenderas i tillämpliga fall.

Infektioner

I en fas 2-studie där necitumumab i kombination med paklitaxel och karboplatin jämfördes mot enbart paklitaxel och karboplatin som första linjens behandling till patienter med stadium IV av metastaserad icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp, sågs en ökad frekvens av infektioner tidigt efter behandlingsstart, vilket ledde till efterföljande komplikationer i form av infektioner som lunginflammation och/eller sepsis. En liknande observation gjordes i en klinisk studie där necitumumab i kombination med pemetrexed och cisplatin jämfördes med enbart pemetrexed och cisplatin som första linjens behandling av patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp.

Patienter med kliniska tecken på samtidiga infektionstillstånd, inklusive tidiga tecken på aktiva infektioner, bör hållas under uppsikt. Behandling av infektioner ska initieras enligt lokala föreskrifter.

Äldre

Inga generella skillnader i effekt mellan armarna har observerats hos patienter över 70 års ålder. Samtidiga hjärtkärlsjukdomar, funktionsstatus samt sannolik tolerans för kemoterapi med tillägg av necitumumab ska därför bedömas noga innan behandling sätts in hos patienter över 70 år.

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Baserat på dess verkningsmekanism och djurmodeller där EGFR-uttrycket störs kan necitumumab orsaka fosterskador eller utvecklingsdefekter. Fertila kvinnor ska rekommenderas att inte bli gravida under tiden de behandlas med necitumumab. En effektiv preventivmetod måste användas under necitumumabbehandlingen och i upp till 3 månader efter den sista administreringen av necitumumab. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet rekommenderas.

Saltfattig kost

Detta läkemedel innehåller 76 mg natrium per dos. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Interaktioner

Inga läkemedelsinteraktioner har observerats mellan Portrazza och gemcitabin/cisplatin. Farmakokinetiken för gemcitabin/cisplatin

påverkades inte av samtidig administrering av necitumumab och farmakokinetiken för necitumumab påverkades inte av samtidig administrering av gemcitabin/cisplatin.

Inga andra formella interaktionsstudier med necitumumab har utförts på människa.

Graviditet

Kategori D.

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor ska rekommenderas att inte bli gravida under tiden de behandlas med necitumumab och ska informeras om den eventuella risken för graviditeten och fostret. Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under necitumumabbehandlingen och i upp till 3 månader efter den sista administreringen av necitumumab. Preventiva åtgärder eller avhållsamhet rekommenderas.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av necitumumab i gravida kvinnor. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med necitumumab. Baserat på djurmodeller är den epidermala tillväxtfaktorreceptorn (EGFR) involverad i den prenatala utvecklingen och kan vara avgörande för normal organogenes, proliferation och differentiering hos det växande embryot.

Portrazza ska inte användas under graviditet eller av kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel, om inte den potentiella nyttan överstiger den potentiella risken för fostret.

Amning

Grupp IVa.

Det är okänt om necitumumab utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring i bröstmjolk och oral absorption förväntas vara låga. En risk för det

nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Portrazza och under minst 4 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av necitumumab på fertiliteten hos människa. Inga djurstudier för att direkt bedöma fertiliteten har utförts.

Trafik

Portazza har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienterna drabbas av behandlingsrelaterade symtom som påverkar koncentration och reaktionsförmåga bör de inte köra bil eller använda maskiner förrän effekterna avtar.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste allvarliga biverkningarna (grad ≥ 3) som observerats hos patienter som behandlas med necitumumab är hudreaktioner (6,3 %) och venösa tromboemboliska händelser (4,3 %).

De vanligaste biverkningarna var hudreaktioner, venösa tromboemboliska händelser och avvikande laboratorievärden (hypomagnesemi och albuminkorrigerad hypokalcemi).

Tabell över biverkningar

Biverkningar rapporterade hos patienter med icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp redovisas nedan indelade enligt MedDRA:s organsystem, frekvens och svårighetsgrad. Frekvensen klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

I följande tabell redovisas biverkningarnas frekvens och svårighetsgrad baserat på resultaten från SQUIRE, en global, två-armad, randomiserad multicenterstudie i fas 3 på vuxna patienter med NSCLC av skivepiteltyp som randomiserats till antingen behandling med necitumumab kombinerat med gemcitabin/cisplatin, eller enbart gemcitabin/cisplatin.

Tabell 3. Biverkningar rapporterade hos >1 % av patienterna behandlade med necitumumab i SQUIRE

Organsystem	Frekvens	Biverkning ^a	Portrazza + GC ^b (N=538)		GC (N=541)	
			Alla grader (%)	Grad ≥ 3 (%)	Alla grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektion	4,1	0,2	1,7	0,2
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk	8,6	0	5,7	0,4
	Vanliga	Smakförändringar	5,9	0,2	3,3	0
Ögon	Vanliga	Konjunktivit	5,6	0	2,2	0
Blodkärl	Vanliga		8,2	4,3	5,4	2,6

		Venösa tromboemboliska händelser				
	Vanliga	Arteriella tromboemboliska händelser	4,3	3,0	3,9	2,0
	Vanliga	Tromboflebit	1,7	0	0,4	0
Andningsvägar, bröstkorng och mediastinum	Vanliga	Hemoptys	8,2	0,9	5,0	0,9
	Vanliga	Näsblod	7,1	0	3,1	0,2
	Vanliga	Orofaryngeal smärta	1,1	0	0,7	0
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkning	28,8	2,8	25,0	0,9
	Mycket vanliga	Stomatit	10,4	1,1	6,3	0,6
	Vanliga	Dysfagi	2,2	0,6	2,2	0,2
	Vanliga	Munsår	1,5	0	0,4	0
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudreaktioner	77,9	6,3	11,8	0,6
	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner/	1,5	0,4	2,0	0

		infusions relaterad e reaktion er				
Muskulos keletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelkr amper	1,7	0	0,6	0
Njurar och urinväga r	Vanliga	Dysuri	2,4	0	0,9	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administ rerings-s tället	Mycket vanliga	Pyrexia	12,3	1,1	11,1	0,4
Undersö kningar	Mycket vanliga	Hypoma gnesemi c	81,3	18,7	70,2	7,2
	Mycket vanliga	Albumink orrigerad hypokalci emi ^c	33,0	4,2	22,9	2,3
			28,9	6,3	22,7	5,7

	Mycket vanliga	Hypofosf atemi ^c				
	Mycket vanliga	Hypokalemi ^c	23,6	4,4	17,6	3,2
	Mycket vanliga	Viktne dgång	12,1	0,6	6,3	0,6

Förkortningar: GC = gemcitabin och cisplatin enbart; Portrazza+GC = necitumumab plus gemcitabin och cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

^a Rekommenderad term enligt MedDRA (version 16).

^b Tabellen visar biverkningsfrekvensen under studiens kemoterapifas under vilken Portazza+GC direkt jämfördes med GC.

^c Baserat på laboratorieanalyser. Endast patienter med baslinje- eller åtminstone ett postbaslinjeresultat är inkluderade.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Tromboemboliska händelser

Venösa tromboemboliska händelser (VTE) rapporterades hos omkring 8 % av patienterna och var främst lungemboli och djup ventrombos. Svåra VTE rapporterades hos cirka 4 % av patienterna. Incidensen av fatala VTE var samma i båda armarna (0,2%). Arteriella tromboemboliska händelser (ATE) rapporterades hos omkring 4 % av patienterna och var främst stroke och hjärtinfarkt. Svåra ATE rapporterades hos 3 % av patienterna. Incidensen av fatala ATE var 0,6% i den aktiva armen jämfört med 0,2% i kontrollarmen.

I en klinisk prövning av avancerad NSCLC av icke-skivepiteltyp rapporterades venösa tromboliska händelser (VTE) hos omkring 11

% av patienterna som fick necitumumab i kombination med pemetrexed och cisplatin (mot 8 % i armen med enbart pemetrexed och cisplatin), främst i form av lungemboli och djup ventrombos. Allvarliga VTE rapporterades hos cirka 6 % av patienterna som fick necitumumab i kombination med pemetrexed och cisplatin (mot 4 % i armen med enbart pemetrexed och cisplatin).

Arteriella tromboemboliska händelser (ATE) rapporterades hos cirka 4 % av patienterna som fick necitumumab i kombination med pemetrexed och cisplatin (mot 6 % i armen med enbart pemetrexed och cisplatin), främst i form av stroke och hjärtinfarkt. Allvarliga ATE rapporterades hos cirka 3 % av patienterna som fick necitumumab i kombination med pemetrexed och cisplatin (mot 4 % i armen med enbart pemetrexed och cisplatin).

Hudreaktioner

Hudreaktioner rapporterades hos omkring 78 % av patienterna och var främst akneliknande utslag, acneiform dermatit, torr hud, klåda, hudsprickor, paronyki och hand-fotsyndrom. Svåra hudreaktioner rapporterades hos omkring 6 % av patienterna och 1,7 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av hudreaktioner. De flesta hudreaktionerna uppkom under den första behandlingscykeln och försvann inom 17 veckor efter starten.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos 1,5 % av patienterna och var främst frossa, feber eller dyspné. Svåra infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos 0,4 % av patienterna. De flesta infusionsrelaterade reaktionerna uppkom efter den första eller andra administreringen av necitumumab.

Toxicitet hos äldre eller patienter med ECOG funktionsstatus 2

Kliniskt relevant toxicitet hos äldre patienter och patienter med funktionsstatus 2 enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) var densamma som hos den totala populationen patienter som fick necitumumab plus kemoterapi bestående av gemcitabin och cisplatin.

Ögonfranstrikomegali

Enstaka fall av grad 1 trikomegali har rapporterats hos patienter som behandlats med necitumumab.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Erfarenheten av överdosering av necitumumab i kliniska prövningar på människa är begränsad. Den högsta dos necitumumab som studerats kliniskt i en fas 1-studie med doseskalering är 1 000 mg en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Observerade biverkningar var huvudvärk, kräkningar och illamående, vilket överensstämde med säkerhetsprofilen för den rekommenderade dosen. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av necitumumab.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Necitumumab är en rekombinant monoklonal human IgG1-antikropp som binder med hög affinitet och specificitet till human epidermal tillväxtfaktorreceptor 1 (EGFR) och blockerar ligandbindningsstället, vilket blockerar aktiviteten hos alla kända ligander och hämmar relevanta biologiska konsekvenser *in vitro*. Aktivering av EGFR har satts i samband med malign progression, induktion av angiogenes och hämning av apoptos eller celldöd. Necitumumab inducerar dessutom internalisering och nedbrytning av EGFR *in vitro*. *In vivo*-studier på cellinjederiverade xenograftmodeller av cancer hos människa, däribland icke-småcellig lungcancer, visar att necitumumab är effektivt mot cancer både som monoterapi och i kombination med gemcitabin och cisplatin.

Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet.

Totalt sett sågs låg incidens av behandlingsinducerade läkemedelsantikroppar och neutraliserande antikroppar hos patienter som behandlades med necitumumab och inget samband med säkerheten för dessa patienter. Det fanns inget samband mellan immunogenicitet och infusionsrelaterade reaktioner eller biverkningar som uppkom under behandlingen.

Klinisk effekt

SQUIRE, en global, randomiserad multicenterstudie av Portrazza med två armar utfördes på 1 093 patienter med NSCLC av skivepiteltyp i stadium IV (enl. American Joint Committee on Cancer, version 7). Studien inkluderade patienter med ECOG funktionsstatus 2 som inte tidigare behandlats för metastaserad

sjukdom. Patienterna randomiserades till första linjens behandling med antingen Portrazza 800 mg plus kemoterapi i form av gemcitabin 1 250 mg/m² och cisplatin 75 mg/m² (Portrazza+GC-armen), eller enbart gemcitabin-cisplatin (GC-armen). Portrazza och gemcitabin administrerades dag 1 och dag 8 i varje 3-veckorscykel. Cisplatin administrerades dag 1 i varje 3-veckorscykel. Premedicinering före Portrazzabehandlingen krävdes inte. Förebyggande behandling av hudreaktioner tilläts inte innan den andra behandlingscykeln påbörjats. Patienterna fick högst sex kemoterapicykler i respektive behandlingsarm. Progressionsfria patienter i Portrazza+GC-armen fick fortsatt behandling med enbart Portrazza fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller återtaget samtycke. Det viktigaste effektmåttet var total överlevnad (OS) och understödande effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS). Röntgenologisk bedömning av sjukdomsstatus utfördes var 6:e vecka tills röntgen visade på progressiv sjukdom (PD). Demografi och baslinjekaraktäristika var jämförbara i de båda armarna. Medianåldern var 62 år (32--86), 83 % av patienterna var män, 83,5 % var kaukasier och 91 % var rökare. ECOG funktionsstatus var 0 för 31,5 %, 1 för 59,7 % och 2 för 9 % av patienterna. Över 50 % hade metastaser på mer än två ställen. I Portrazza+GC-armen fortsatte 51 % av patienterna med enbart Portrazza efter avslutad kemoterapi. Systemisk behandling efter studien var likartad i båda armarna (47,3 % i Portrazza+GC-armen och 44,7 % i GC-armen). Effektdata visas i tabell 4

Tabell 4. Sammanfattning av effektdata (ITT-population)

	Portrazza+GC-armen	GC-armen
--	--------------------	----------

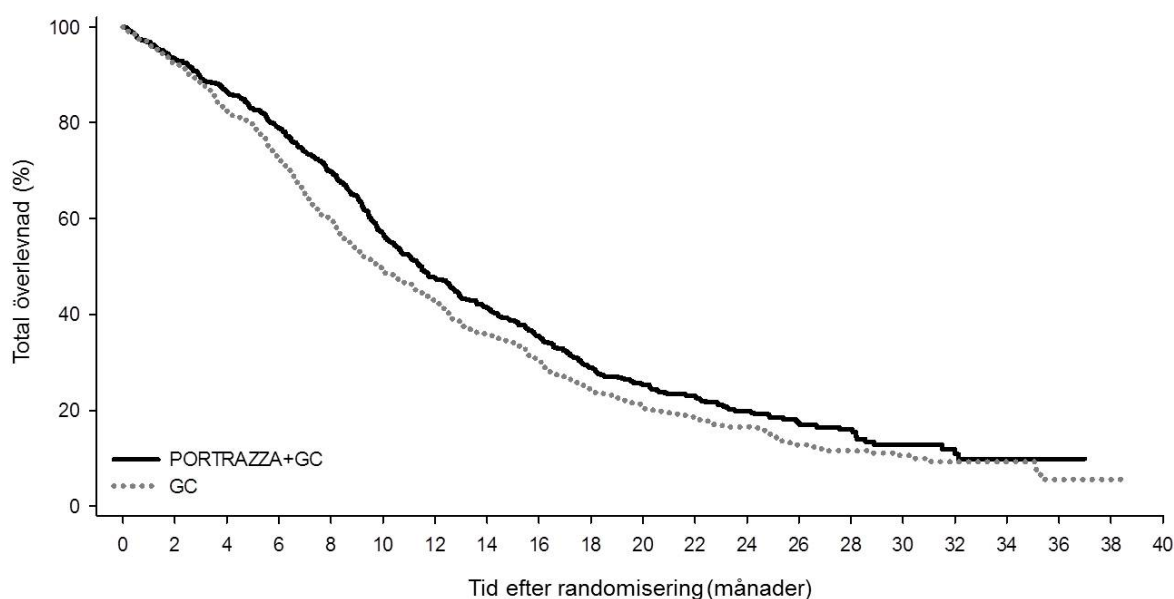
	N=545	N=548
Total överlevnad		
Antal händelser (n)	418	442
Median - mån. (95 % CI ^a)	11,5 (10,4, 12,6)	9,9 (8,9, 11,1)
Riskkvot (95 % CI) ^{b, c}	0,84 (0,74, 0,96)	
Tvåsidigt log-rank p-värde ^c	0,012	
Total överlevnadsfrekvens 1 år (%)	47,7	42,8
Progressionsfri överlevnad		
Antal händelser (n)	431	417
Median - mån. (95 % CI)	5,7 (5,6, 6,0)	5,5 (4,8, 5,6)
Riskkvot (95 % CI) ^{b, c}	0,85 (0,74, 0,98)	
Tvåsidigt log-rank p-värde ^c	0,020	

^a Förkortningar: KI = konfidensintervall

^b Riskkvot uttryckt som behandling/kontroll och beräknat enligt Cox modell

^c Stratifierat efter randomiseringsstrata (ECOG funktionsstatus [0-1 vs. 2], och geografisk region [Nordamerika, Europa och Australien kontra Sydamerika, Sydafrika och Indien kontra Östasien])

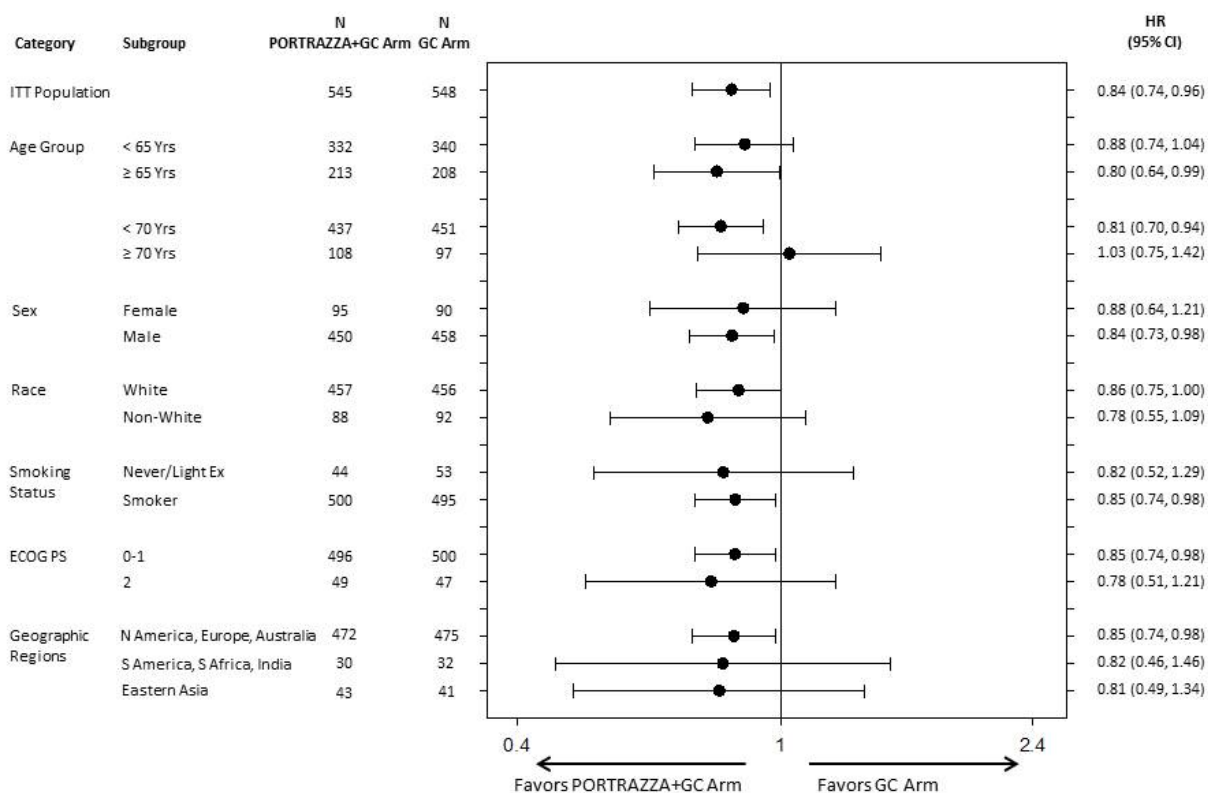
Figur 1. Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad



Förkortningar: C = cisplatin; G = gemcitabin.

En förbättring observerades i undergrupperna för OS och PFS inklusive de i förväg specificerade stratifieringsfaktorerna [ECOG funktionsstatus (0-1 mot 2) och geografisk region (Nordamerika, Europa och Australien kontra Sydamerika, Sydafrika och Indien kontra Östasien)]; för patienter 70 år och äldre, riskkvot för total överlevnad var 1,03 (0,75, 1,42) (se figur 2).

Figur 2. Forest plot för undergruppsanalys av total överlevnad (ITT-population)



En i förväg planerad explorativ analys, utförd efter den primära analysen, fastställde utfallet av klinisk effekt som graden av tumörens EGFR-proteinuttryck.

Av ITT-populationen, kunde 982 patienter (89,8%) utvärderas genom en analys av EGFRs proteinuttryck via immunohistokemi (IHC) med ett Dako pharmDx-kit. En tumör ansågs vara EGFR-uttryckande om åtminstone en färgad cell kunde identifieras. Den stora majoriteten av patienterna (95,2% av utvärderingsbara patienter, n = 935) hade tumörprover som uttryckte EGFR-protein; för 4,8% (n = 47) kunde inte något EGFR-proteinuttryck upptäckas. Det fanns inga relevanta skillnader i fördelningen av demografi, sjukdomskaraktäristika, eller användning av systemisk terapi efter studien mellan gruppen patienter med detekterbart EGFR proteinuttryck och ITT-populationen.

Hos patienter med detekterbart EGFR-proteinuttryck (den indikerade patientpopulationen), hade total överlevnad signifikant förbättrats i Portrazza+GC-armen jämfört med GC-armen med en uppskattad minskning av risken för dödsfall med 21% (hazard ratio [HR] = 0,79 [0,69, 0,92] ; p = 0,002) och en median-OS på 11,7 månader i Portrazza+GC-armen och 10,0 månader i GC-armen. En statistiskt signifikant förbättring för progressionsfri överlevnad har också observerats (HR = 0,84 [0,72, 0,97], p = 0,018), med en median PFS 5,7 månader i Portrazza+GC-armen och 5,5 månader i GC-armen.

Hos patienter med detekterbart EGFR-proteinuttryck, kunde ingen trend observerats som visade ökad effekt med ökande nivåer av EGFR-uttryck.

Hos patienter utan påvisbart EGFR-proteinuttryck observerades ingen förbättring i total överlevnad (hazard ratio [HR] = 1,52 [0,74, 3,12]) eller progressionsfri överlevnad (hazard ratio [HR] = 1,33 [0,65, 2,70]).

I en klinisk fas 2-studie undersöktes necitumumab i kombination med paklitaxel och karboplatin mot enbart paklitaxel och karboplatin (106 jämfört med 55 patienter, 2: 1-randomisering) som första linjens behandling av patienter med stadium IV av metastaserad icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp. Man såg fler dödsfall, inklusive dödsfall på grund av infektion, för patienterna som fick necitumumab plus paklitaxel/karboplatin under de första 4 månaderna, med en senare trend mot förbättrad överlevnad efter 4 månader. Den totala överlevnaden hazard ratio [HR] var 0,83 [0,55, 1,52].

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Portrazza för alla grupper av den pediatrika populationen för icke-småcellig lungcancer.

Farmakokinetik

Efter dosering av 800 mg necitumumab dag 1 och dag 8 i en 21-dagarscykel var det geometriska medelvärdet för C_{\min} för necitumumab 98,5 µg/ml (KI 80 %) i serum från patienter med NSCLC av skivepiteltyp efter fem behandlingscykler då det kombinerats med gemcitabin och cisplatin.

Absorption

Portrazza administreras som intravenös infusion. Inga studier har utförts med andra administreringsvägar.

Distribution

Distributionen av Portrazza följer en bifasisk nedgång. Baserat på en populationsfarmakogenetisk analys var genomsnittlig distributionsvolym vid steady state för necitumumab 6,97 l (CV 31 %).

Eliminering

Clearance av necitumumab är koncentrationsberoende. Genomsnittlig total systemisk clearance (CL_{tot}) vid steady state efter administrering av 800 mg dag 1 och dag 8 i en 21-dagarscykel var 0,014 l/h (CV 39 %). Det motsvarar en halveringstid på cirka 14 dagar. Förväntad tid innan steady state uppnåtts var cirka 70 dagar.

Särskilda patientgrupper

En populationsfarmakogenetisk analys visade att ålder, kön och ras inte påverkade necitumumabs farmakokinetik, medan clearance och distributionsvolym hade ett mindre än proportionellt positivt samband med kroppsvikten. Även om modeller tyder på att dispositionen av necitumumab var statistiskt avhängigt kroppsvikten, visar simuleringar att viktbaserad dosering inte skulle minska PK-variabiliteten på något avgörande sätt. Inga dosjusteringar behövs för dessa underpopulationer.

Äldre

Baserat på resultaten från den populationsfarmakokinetiska analysen påverkar inte patientens ålder exponeringen för necitumumab.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier har utförts för att utvärdera effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för necitumumab. Baserat på resultaten från den populationsfarmakokinetiska analysen påverkar inte njurfunktionen, angiven som kreatininclearance (CrCl), farmakokinetiken för necitumumab.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har utförts för att utvärdera effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för necitumumab. Baserat på resultaten från den populationsfarmakokinetiska analysen har inte leverstatus, (angivet som värden på alaninaminotransferas, aspartataminotransferas och totalt bilirubin) någon signifikant effekt på farmakokinetiken för necitumumab.

Prekliniska uppgifter

Dosberoende och reversibel hudtoxicitet observerades i den 26 veckor långa studien på apor. Hudbiverkningarna stämde överens med de kända klasseffekterna av EGFR-hämmare.

Inga specifika djurstudier för att undersöka necitumumab avseende karcinogen potential eller potential att ge nedsatt fertilitet, har utförts. Risken för nedsatt fertilitet är okänd. Inga biverkningar på reproduktionsorganen sågs dock hos han- och honapor som behandlades med necitumumab i 26 veckor.

Humant IgG1 passerar placentabarriären. Necitumumab kan därmed överföras från modern till fostret. Inga specifika djurstudier har utförts för att utvärdera effekten av necitumumab på reproduktionsförmåga och fosterutveckling, men baserat på dess verkningsmekanism och djurmodeller där EGFR-uttrycket störs, kan necitumumab eventuellt ge fosterskador eller utvecklingsanomalier.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En injektionsflaska à 50 ml innehåller 800 mg necitumumab.

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 16 mg necitumumab.

Koncentratet måste spädas före användning.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat (dihydrat) (E331)

Citronsyra, vattenfri (E330)

Natriumklorid

Glycin (E640)

Mannitol (E421)

Polysorbat 80 (E433)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Portrazza-infusioner ska inte administreras eller blandas med glukoslösningar.

Miljöpåverkan

Necitumumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

In English: According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Efter beredning enligt anvisningarna innehåller infusionslösningar av Portrazza inga antimikrobiella konserveringsmedel.

Den färdigberedda doseringslösningen bör användas omedelbart för att minska risken för mikrobiell kontaminering. Om den inte

används omedelbart ska den färdigberedda lösningen av necitumumab förvaras vid 2 °C–8 °C under högst 24 timmar. Den kan förvaras vid 9 °C–25 °C i upp till 4 timmar. Lösningen ska förvaras skyddad mot ljus. Exponering för omgivande ljus under kort tid vid beredning och administrering kan accepteras.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Kassera allt oanvänt necitumumab som finns kvar i injektionsflaskan eftersom produkten inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Necitumumab är en human monoklonal IgG1-antikropp producerad i murina celler (NS0) genom rekombinant DNA-teknik.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 16 mg/ml Klar till lätt opalescent och färglös till lätt gulaktig lösning.

50 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*