

Lartruvo

▼ M R EF

Lilly

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml
(Koncentratet är en klar till lätt opalescent och färglös till lätt gulaktig lösning utan synliga partiklar.)

Cytostatiska/cytotoxiska medel, monoklonala antikroppar.

Aktiv substans:

Olaratumab

ATC-kod:

L01XC27

Företaget omfattas av Läkemedelsförsäkringen

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

Texten är baserad på produktresumé: 11 januari 2018

▼ 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

Lartruvo är indicerat i kombination med doxorubicin för behandling av vuxna patienter med avancerat mjukdelssarkom där kurativ behandling inte är möjlig med operation eller strålbehandling och som inte tidigare har behandlats med doxorubicin.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Dosering

Behandling med olaratumab får endast initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av onkologi. Patienterna ska övervakas under infusionen avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner (IRR). Återupplivningsutrustning ska finnas tillgänglig.

Dosering

Rekommenderad dos av olaratumab är 15 mg/kg, administrerat via intravenös infusion dag 1 och dag 8 i varje 3-veckorscykel till sjukdomsprogression eller icke acceptabel toxicitet inträffar. Lartruvo administreras i kombination med doxorubicin i högst 8 behandlingscykler, följt av Lartruvo monoterapi till patienter vars sjukdom inte har progredierat. Doxorubicin ges dag 1 i varje cykel, efter Lartruvo-infusionen.

Premedicinering

Premedicinering med en H1-antagonist (t.ex. difenhydramin) och dexametason (eller motsvarande läkemedel) skall ges intravenöst 30–60 minuter före olaratumabdosen dag 1 och dag 8 i cykel 1, till

alla patienter. I de efterföljande cyklerna ska premedicinering med en H1-antagonist (t.ex. difenhydramin) ges intravenöst 30-60 minuter före varje dos olaratumab.

Om patienten får en infusionsrelaterad reaktion av grad 1 eller 2 ska infusionen avbrytas och paracetamol, H1-antagonist och dexametason (eller motsvarande läkemedel) ges efter behov. För alla efterföljande infusioner ska premedicinering ske med följande (eller motsvarande läkemedel) difenhydraminhydroklorid (intravenöst), paracetamol och dexametason.

Om intravenös administrering av en H1-antagonist inte är möjlig ska annan motsvarande premedicinering ges (t.ex. peroralt difenhydraminhydroklorid minst 90 minuter före infusionen).

Dosjusteringar för olaratumab

För rekommendationer av dosjustering för doxorubicin, hänvisas till doxorubicins produktresumé.

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Rekommenderade åtgärder vid infusionsrelaterade reaktioner för olaratumab beskrivs i tabell 1.

Tabell 1 - Rekommenderade åtgärder vid infusionsrelaterade reaktioner

Toxicitetsgrad^a	Rekommenderad åtgärd (samtliga tillfällen)
Grad 1-2	<ul style="list-style-type: none">● Avbryt infusionen.● Paracetamol, H1-antagonist och dexametason ska

	<p>administreras efter behov (se avsnittet om premedicinering).</p> <ul style="list-style-type: none"> • När reaktionen gått tillbaka återupptas infusionen med halverad infusionshastighet.^b • Övervaka patientens tillstånd för eventuell försämring. • För efterföljande infusioner, se avsnittet om premedicinering.
Grad 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlingen med olaratumab ska avbrytas omedelbart och permanent.

^a Gradering enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.03

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

Andra icke-hematologiska toxiciteter

Vid allvarlig icke-hematologisk grad ≥ 3 toxicitet, som bedöms ha samband med olaratumab, ska administrering av olaratumab skjutas upp tills toxiciteten är \leq grad 1 eller har återgått till samma nivå som innan behandlingsstart. Vid efterföljande infusioner bör dosen sänkas till 12 mg/kg för allvarliga grad 3 toxiciteter och till 10 mg/kg för grad 4 toxiciteter. Om en grad 3 toxicitet återkommer

trots dossänkning, bör dosen sänkas ytterligare till 10 mg/kg. Om en grad 4 toxicitet återkommer bör behandlingen avbrytas permanent.

Neutropeni

Om neutropen feber/infektion eller grad 4 neutropeni håller i sig längre tid än en vecka, ska administreringen av olaratumab avbrytas tillfälligt tills det absoluta neutrofiltalet är 1 000/mikroliter eller högre. Därefter ska behandling med olaratumab återupptas med den reducerade dosen 12 mg/kg. Vid återkommande neutropen feber/infektion eller grad 4 neutropeni som håller i sig längre tid än en vecka trots dosreduktionen bör dosen sänkas ytterligare till 10 mg/kg.

Särskilda patientgrupper

Äldre (>65 år)

Data för betydligt äldre patienter (>75 år) är mycket begränsade.. Ingen dosreducering, förutom de som rekommenderas för den generella patientpopulationen, är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier med olaratumab har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Populationsfarmakokinetiska data tyder på att dosjusteringar inte krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det saknas data från administrering av olaratumab till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknat kreatininclearance <30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier med olaratumab har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Populationsfarmakokinetiska data tyder på att dosjusteringar inte krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Det finns mycket begränsade data från administrering av olaratumab till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Det saknas data från patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för olaratumab för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Efter spädning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, administreras olaratumab som intravenös infusion under cirka 60 minuter. För att möjliggöra större infusionsvolym till patienter som behöver högre doser ska infusionstiden utökas så att en maximal infusionshastighet på 25 mg/minut inte överskrids.

Varningar och försiktighet

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, har rapporterats i kliniska prövningar av olaratumab. De flesta av dessa reaktioner inträffade under eller efter den första infusionen av olaratumab. Symtom på infusionsrelaterade reaktioner innefattande rodnad, andfåddhet, bronkospasm eller feber/frossa och i några fall inträffade svår hypotoni, anafylaktisk chock eller fatalt hjärtstopp. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner såsom anafylaktiska reaktioner kan inträffa trots premedicinering.

Patienterna ska övervakas under infusionen avseende tecken och

symtom på infusionsrelaterade reaktioner.

Återupplivningsutrustning ska finnas tillgänglig. Åtgärder och dosjusteringar för patienter som får en infusionsrelaterad reaktion av grad 1 eller 2 under infusionen beskrivs i avsnitt Dosering. För patienter som tidigare haft en överkänslighetsreaktion av grad 1- eller 2 rekommenderas premedicinering med difenhydraminhydroklorid (intravenöst), paracetamol och dexametason. Olaratumab ska sättas ut omedelbart och permanent hos patienter som drabbas av en infusionsrelaterad reaktion av grad 3 eller 4.

Neutropeni

Patienter som får olaratumab och doxorubicin löper risk att utveckla neutropeni. Antalet neutrofila granulocyter bör kontrolleras före administrering av olaratumab dag 1 och dag 8 av varje cykel. Antalet neutrofila granulocyter bör övervakas under behandlingen med olaratumab och doxorubicin och understödjande behandling bör ges såsom antibiotika eller G-CSF enligt lokala riktlinjer. För dosjusteringar rörande neutropeni.

Blödningar

Patienter som får olaratumab och doxorubicin är i riskzonen för blödningar. Antalet trombocyter bör kontrolleras före olaratumabbehandlingen dag 1 och dag 8 av varje cykel. Koagulationsparametrar bör övervakas hos patienter med tillstånd som predisponerar för blödning, såsom användning av antikoagulantia. I en studie av olaratumab i kombination med liposomalt doxorubicin, presenterades ett fall av fatal intrakraniell blödning hos en patient som hade fallit under behandlingen.

Patienter som behandlats med antracyclin

Risken för hjärttoxicitet stiger med ökande kumulativa doser av antracykliner, däribland doxorubicin. Det finns inga data för kombinationen av olaratumab och doxorubicin för patienter som behandlats med en antracyclin, inklusive tidigare behandling med doxorubicin.

Natiumreducerad kost

Detta läkemedel innehåller 22 mg natrium per varje 19 ml flaska och 57 mg natrium per varje 50 ml flaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats natriumreducerad kost.

Hjärttoxicitet

Doxorubicin kan leda till hjärttoxicitet. Risken för toxiska reaktioner ökar med ökande sammanlagda doser och är högre hos personer med kardiomyopati i anamnesen, tidigare strålbehandling mot mediastinum eller redan befintlig hjärtsjukdom. För att minimera doxorubicinrelaterad hjärttoxicitet bör lämpliga åtgärder för att skydda hjärtat (mätning av LVEF såsom ECHO eller MUGA-scan, EKG-undersökning och/eller hjärtskyddande läkemedel) övervägas och planeras för alla patienter innan och under behandlingen.

Se doxorubicins produktresumé för rekommendationer om hjärtövervakning.

I fas 2-studien gavs de patienter i båda grupperna som fick doxorubicin i minst 5 behandlingscykler dexrazoxan före varje doxorubicindos från och med cykel 5 och framåt, för att minimera risken för doxorubicinrelaterad hjärttoxicitet.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom doxorubicin metaboliseras snabbt och huvudsakligen elimineras via gallan är doxorubicin-toxiciteten förstärkt hos patienter med nedsatt leverfunktion. Se doxorubicins produktresumé för information om lämplig kontroll av leverfunktionen och dosjusteringar av doxorubicin hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Interaktioner

Olaratumab är en human monoklonal antikropp. En särskild interaktionsstudie visade inga farmakokinetiska interaktioner mellan olaratumab och doxorubicin hos patienter.

Inga andra formella interaktionsstudier med olaratumab och läkemedel som vanligen används hos cancerpatienter, inklusive patienter med mjukdelssarkom (t ex antiemetika, analgetika, antidiarré läkemedel, p-piller, etc.) har utförts på människa.

Eftersom monoklonala antikroppar inte metaboliseras av cytokrom P450 (CYP) enzymer eller andra läkemedelsenzymer, förväntas inte hämning eller induktion av dessa enzymer av samtidigt administrerade läkemedel påverka farmakokinetiken för olaratumab. Omvänt förväntas inte olaratumab påverka farmakokinetiken av samtidigt administrerade läkemedel.

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner hos patienter med nedsatt immunförsvar av cytostatika, inklusive doxorubicin, kan leda till allvarliga eller livshotande infektioner. Vaccination med levande vaccin bör undvikas hos patienter som får olaratumab i kombination med doxorubicin.

Graviditet

Kategori D.

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor ska rekommenderas att inte bli gravida under tiden de behandlas med olaratumab och informeras om den eventuella risken för graviditeten och fostret. Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen olaratumab.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av olaratumab till gravida kvinnor. En studie av reproduktions- och utvecklingstoxicitet i möss med en antimurin PDGFR- α -antikropp visade fostermisbildningar och skelettförändringar.

Grundat på ämnets verkningsmekanism kan olaratumab orsaka fosterskador. Olaratumab rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel, om inte den potentiella nyttan överstiger den potentiella risken för fostret.

Amning

Grupp IVa.

Det är okänt om olaratumab utsöndras i bröstmjolk. Humant IgG utsöndras i bröstmjolk och amning rekommenderas därför inte under behandlingen med olaratumab och i minst 3 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av olaratumab på människans fertilitet.

Trafik

Olaratumab kan ha effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av att trötthet är vanligt förekommande bör patienterna rådas att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Olaratumabbehandlade patienter i fas 2-studien

För gruppen som fick olaratumab- plus doxorubicin var de allvarligaste (grad ≥ 3) observerade biverkningarna neutropeni (54,7 %) och muskuloskeletal smärta (7,8 %).

De vanligaste biverkningarna var illamående, muskuloskeletal smärta, neutropeni och mukosit.

De biverkningar som oftast ledde till permanent behandlingsavbrott förekom hos 3 patienter (4,7 %). De vanligaste (≥ 1 %) var infusionsrelaterade reaktioner (3,1 %) och mukosit (1,6 %).

Kända toxiciteter rapporterade för doxorubicin, och som observerats i kombinationen olaratumab och doxorubicin innefattar trötthet, anemi, trombocytopeni och alopeci. Se doxorubicin produktresumé för fullständig beskrivning av alla biverkningar som kan uppträda i samband med doxorubicinbehandling.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats hos patienter med mjukdelssarkom behandlade med olaratumab i kombination med doxorubicin i fas

2-studen anges nedan i tabell 2 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.

Tabell 2: Biverkningar hos patienter som fick olaratumab plus doxorubicin för mjukdelssarkom under fas 2-delen av en fas Ib/2-studie

Organsystem	Biverkning ^a	Frekvens	Frekvens grad 3/4
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Lymfopeni	Mycket vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga	Inga rapporterade
Magtarm-kanalen	Diarré	Mycket vanliga	Vanliga
	Mukosit	Mycket vanliga	Vanliga
	Illamående	Mycket vanliga	Vanliga
	Kräkningar	Mycket vanliga	Inga rapporterade
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta ^b	Mycket vanliga	Vanliga

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Infusionsrelaterade reaktioner ^c	Mycket vanliga	Vanliga
--	---	----------------	---------

^a Se NCI CTCAE-kriterierna (version 4.03) för de olika toxicitetsgraderna

^b Muskuloskeletal smärta omfattar artralgi, ryggvärk, skelettsmärta, flanksmärta, ljumsksmärta, muskuloskeletal smärta i bröstet, muskuloskeletal smärta, myalgi, muskelkramper, nacksmärta och smärta i extremiteterna.

^c Infusionsrelaterade reaktioner inkluderar anafylaktiska reaktioner/anafylaktisk chock.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos 12,5 % av patienterna, främst med symtom som frossa, feber eller dyspné. Svåra infusionsrelaterade reaktioner, inklusive fatala fall, rapporterades hos 3,1 % av patienterna och uppvisade främst symtom som andfåddhet, medvetslöshet och hypotoni. Alla allvarliga infusionsrelaterade reaktioner inträffade under eller omedelbart efter den första administreringen av olaratumab.

Neutropeni

I fas 2-studien var incidensen av neutropeni 59,4 % (alla grader) och 54,7 % (grad 3) i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och 38,5 % (alla grader) och 33,8 % (grad 3) i gruppen

som fick enbart doxorubicin. Graden av febril neutropeni var 12,5 % i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och 13,8 % i gruppen som fick enbart doxorubicin. För dosjustering, se avsnitt Doser

Muskuloskeletal smärta

I fas 2-studien var incidensen av muskuloskeletal smärta 64,1 % (alla grader) och 7,8 % (grad 3) i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och 24,6 % (alla grader) och 1,5 % (grad 3) i gruppen som fick enbart doxorubicin. I majoriteten av fallen var smärtan relaterad till patienternas underliggande cancer eller metastaser eller pre-existerande eller samtidiga tillstånd. De flesta av dessa händelser inträffade under de första 4 cyklerna. Smärtan kan pågå från några dagar upp till 200 dagar. Hos vissa patienter återkom smärtan. Smärtan förvärrades inte med tiden eller om den återkom.

Hjärttoxicitet

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i doxorubicinrelaterad hjärttoxicitet observerades mellan de två behandlingsgrupperna i studien. Hjärtarytmier förekom med jämförbar frekvens i båda grupperna (15,6 % i forskningsgruppen och 15,4 % i kontrollgruppen). Behandlingsorsakad hjärtdysfunktion förekom med liknande frekvens i de två behandlingsgrupperna (7,8 % i forskningsgruppen och 6,2 % i kontrollgruppen).

Blödningar

I fas 2-studien var frekvensen av blödningar som anses relaterade till något av studieläkemedlen 3,1 % i båda behandlingsarmarna. Alla händelserna var av grad 1/2 och komplicerades av flera faktorer. Tre grad ≥ 3 händelser, inklusive ett dödsfall, har

rapporterats under det kliniska utvecklingsprogrammet av olaratumab.

Toxicitet hos äldre

Incidensen av grad ≥ 3 biverkningar var högre hos den äldre populationen än i den totala studiepopulationen och ledde oftare till behandlingsutsättning. Antalet behandlingsavbrott var jämförbara i båda behandlingsarmarna för alla åldersgrupper.

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

Det finns inga erfarenheter av överdosering med Lartruvo i kliniska prövningar på människa. Lartruvo har administrerats i en fas I-prövning i doser upp till 20 mg/kg dag 1 och dag 8 i en 21-dagarscykel utan att nå en maximal tolererad dos. Vid överdosering ska stödjande behandling sättas in. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av Lartruvo.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Olaratumab är en antagonist till trombocytrelaterad tillväxtfaktorreceptor- α (PDGFR- α), som uttrycks på tumör- och

stromaceller. Olaratumab är en målriktad, rekombinant, helt human monoklonal IgG-antikropp av subklass 1 (IgG1), som specifikt binder till PDGFR- α och därmed blockerar bindning och receptoraktivering av PDGF AA, -BB och -CC. Som resultat av detta hämmar olaratumab PDGFR- α -signalvägen i tumör- och stromaceller *in vitro*. *In vivo* har olaratumab dessutom visats störa PDGFR- α -signalvägen i tumörceller och hämma tumörens tillväxt.

Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitet.

I prover från kliniska prövningar var generellt den totala incidensen av såväl behandlingsorsakade läkemedelsantikroppar som neutraliserande antikroppar låg.

Klinisk effekt och säkerhet

Olaratumabs effekt och säkerhet har undersökts i en multicenterstudie i fas 1b/2. I studien deltog patienter som inte tidigare behandlats med antracykliner och hade histologiskt eller cytologiskt bekräftat avancerat mjukdelssarkom som inte lämpade sig för kirurgi eller strålning med kurativt syfte. Patienter med gastrointestinala stromatumörer (GIST) eller Karposis sarkom deltog inte i studien. Fas 2-delen av studien var en randomiserad, öppen studie av olaratumab plus doxorubicin i jämförelse med enbart doxorubicin. Totalt randomiserades 133 patienter, av vilka 129 fick minst en dos av studiebehandlingen (64 fick olaratumab plus doxorubicin och 65 fick enbart doxorubicin). Kravet var tidigare histologiskt eller cytologiskt bekräftat avancerat mjukdelssarkom och ECOG-funktionsstatus 0-2. Randomiseringen

stratifierades efter PDGFR- α -uttryck (positivt eller negativt), antal tidigare behandlingslinjer (0, mot 1 eller fler), histologisk tumörtyp (leiomyosarkom, synovialt sarkom, och övriga) samt ECOG-funktionsstats (0 eller 1, mot 2).

Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till antingen olaratumab (15 mg/kg) dag 1 och dag 8 plus doxorubicin (75 mg/m²) dag 1 i varje 21-dagarscykel i högst 8 cykler, eller till enbart doxorubicin (75 mg/m²) dag 1 i varje 21-dagarscykel i högst 8 cykler. Olaratumab och doxorubicin administrerades som intravenös infusion. I båda studiearmarna kunde dexrazoxan (doserat i förhållandet 10:1 mot den administrerade dosen doxorubicin) ges dag 1 i varje cykel efter bedömning av prövaren, för att minska risken för hjärttoxicitet orsakad av doxorubicin under cykel 5–8. Alla patienter som fick mer än 4 cykler doxorubicin fick dexrazoxan. Patienterna som fick olaratumab plus doxorubicin kunde fortsätta med monoterapi med olaratumab tills sjukdomsprogression, ej acceptabel toxicitet eller annan orsak till behandlingsavbrott inträffade.

Demografiska egenskaper och baslinjevärden var relativt likartade i de båda behandlingsarmarna i fas 2-delen av prövningen. Medianåldern var 58 år och 42 patienter var ≥ 65 år. 86,4 % av patienterna var kaukasier. Över 25 olika undertyper av mjukdelssarkom var representerade i prövningen, där de vanligaste var leiomyosarkom (38,4 %), odifferentierat pleomorft sarkom (18,1 %) och liposarkom (17,3 %). Andra undertyper var sällan förekommande. Patienterna hade tidigare fått 0-4 behandlingslinjer för avancerad sjukdom men hade inte tidigare behandlats med antracykliner. Antalet patienter som fick systemisk behandling efter studien var likartad i båda grupperna. Tio

patienter i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och fem patienter i gruppen som fick enbart doxorubicin fick endast strålning efter studien. Tre patienter i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och en patient i gruppen som fick enbart doxorubicin fick endast kirurgi efter studien. Två patienter i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och ingen i gruppen som fick enbart doxorubicin fick både strålning och kirurgi efter studien.

Den sammanlagda dosen doxorubicin var i median 487,6 mg/m² i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin och 299,6 mg/m² i gruppen som fick enbart doxorubicin. Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS). De viktigaste sekundära effektmåtten var total överlevnad (OS) och objektiv responsfrekvens (ORR) (se tabell 3). Studien uppnådde det primära effektmåttet (PFS). PFS i en post-hoc blindad oberoende bedömning var 8,2 månader jämfört med 4,4 månader; HR = 0,670; p = 0,1208. En statistiskt signifikant förbättring av OS sågs i gruppen som fick olaratumab plus doxorubicin vid jämförelse med gruppen som fick enbart doxorubicin i den totala populationen. Huvudanalysen gjordes i följande två undergrupper: leiomyosarkom (LMS) och icke-LMS (övriga). Subgruppsanalysen av total överlevnad visas i figur 2. Skillnaden i objektiv responsfrekvens (komplett respons [CR] + partiell respons [PR]) var inte statistiskt signifikant enligt utredarens bedömning (18,2 % vs 11,9 % hos patienterna som randomiserats till olaratumab plus doxorubicin jämfört med patienterna som randomiserats till doxorubicin).

Effektresultaten visas i tabell 3 och figur 1 och 2.

Tabell 3. Sammanfattning av överlevnadsdata - ITT-population

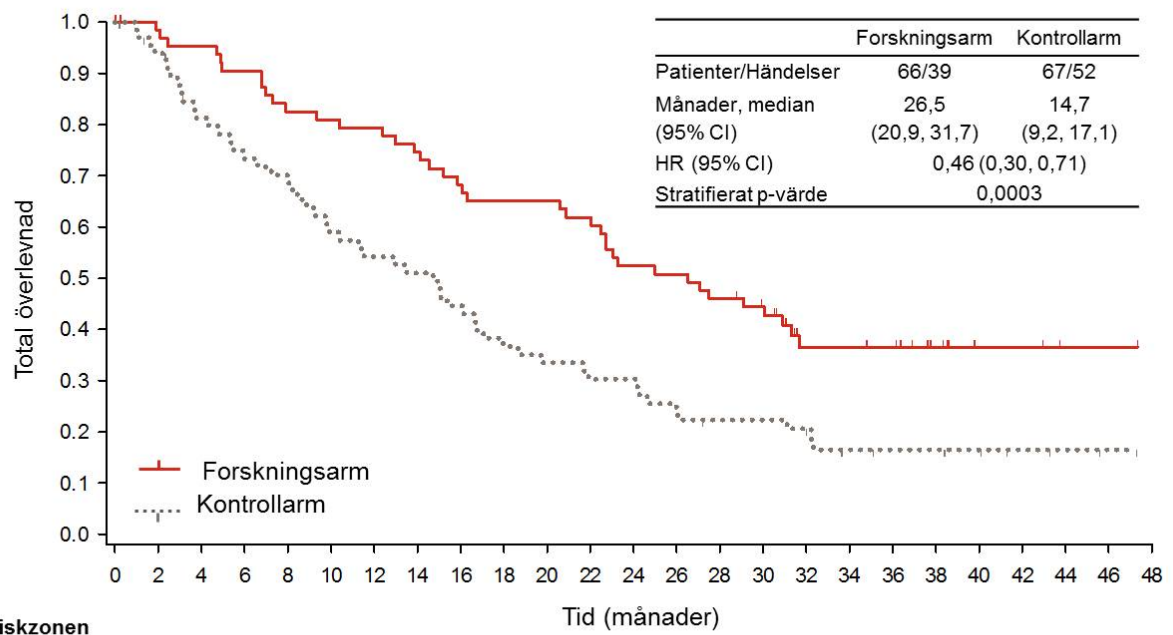
	Lartruvo plus doxorubicin (n = 66)	Enbart doxorubicin (n = 67)
Progressionsfri överlevnad, månader*		
Median (95 % KI)	6,6 (4,1; 8,3)	4,1 (2,8; 5,4)
Risikkvot (95 % KI)	0,672 (0,442; 1,021)	
p-värde	0,0615**	
Total överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	26,5 (20,9; 31,7)	14,7 (9,2; 17,1)
Risikkvot (95 % KI)	0,463 (0,301; 0,710)	
p-värde	0,0003	

Förkortningar: KI = konfidensintervall

*Enligt prövarens bedömning

**Uppnådde signifikansnivån 0,19 som definierats i fas 2-protokollet

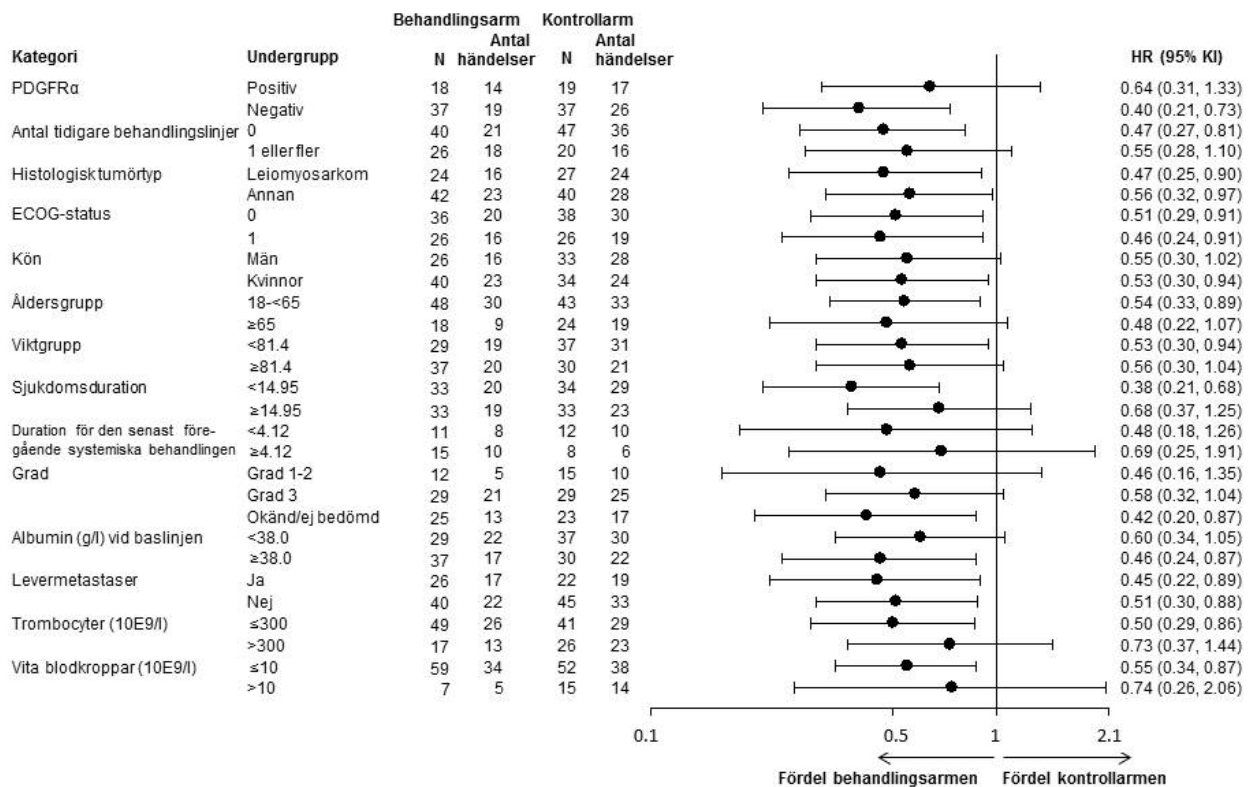
Figur 1. Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad för Lartruvo plus doxorubicin jämfört med enbart doxorubicin



Antal i riskzonen

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
Forskningsarm	66	62	60	57	52	51	50	47	43	41	41	39	33	32	29	26	16	16	15	8	3	3	1	1	0
Kontrollarm	67	61	51	46	43	37	34	32	28	23	21	19	19	15	13	13	10	7	6	6	5	3	2	1	0

Figur 2. Forest-plot för analys av total överlevnad i undergrupper (ITT-population)



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för olaratumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för mjukdelssarkom (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Detta läkemedel har fått ett "villkorat godkännande" för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

Farmakokinetik

Absorption

Olaratumab administreras endast som intravenös infusion.

Distribution

Den populationsfarmakokinetiska modellbaserade genomsnittliga (CV %) distributionsvolymen för olaratumab vid steady state var 7,7 l (16 %).

Eliminering

Den populationsfarmakokinetiska modellbaserade genomsnittliga (CV %) clearance för olaratumab var 0,56 l/dag (33 %). Det motsvarar en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 11 dagar.

Särskilda patientgrupper

Ålder, kön och etnicitet hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för olaratumab enligt en populationsfarmakokinetisk analys. Clearance och

distributionsvolym uppvisade ett positivt samband med kroppsvikten.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier har utförts för att utvärdera effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för olaratumab. Vid en populationsfarmakokinetisk analys sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance av olaratumab mellan patienter med lätt (beräknad kreatininclearance [CLcr] 60–89 ml/min, n = 43), eller måttligt (CLcr 30–59 ml/min, n = 15) nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion (CLcr \geq 90 ml/min, n = 85). Inga data fanns för patienter med svår njurfunktions-nedsättning (CLcr 15–29 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har utförts för att utvärdera effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för olaratumab. Vid en populationsfarmakokinetisk analys sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance av olaratumab mellan patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin inom övre gränsen för normalvärdet [ULN] och ASAT >ULN, eller totalt bilirubin >1,0–1,5 gånger ULN och alla ASAT-värden, n = 16), eller måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >1,5–3,0 gånger ULN, n = 1) och patienter med normal leverfunktion (totalt bilirubin och ASAT \leq ULN, n = 126). Inga data fanns för patienter med svår leverfunktionsnedsättning (totalt bilirubin >3 ggr ULN och alla ASAT-nivåer).

Prekliniska uppgifter

Gångse studier visade inte några särskilda risker för människa baserat på studier av upprepad dosering till apor.

Inga djurstudier har utförts för att testa olaratumab för eventuell karcinogenicitet, gentoxicitet eller nedsatt fertilitet. Administrering av en antimurin PDGFR- α -surrogatantikropp till dräktiga möss under organogenesen i doserna 50 och 150 mg/kg resulterade i ökade missbildningar (onormalt utvecklade ögonlock) och skelettförändringar (extra ossifieringsställe frontalt/parietalt). Fostereffekterna på möss som fått surrogatantikroppen inträffade vid exponeringar som låg under AUC-exponeringen vid den maximala rekommenderade dosen till människa, som är 15 mg/kg.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg olaratumab.

En injektionsflaska à 19 ml innehåller 190 mg olaratumab.

En injektionsflaska à 50 ml innehåller 500 mg olaratumab.

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

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska à 19 ml innehåller cirka 22 mg (1 mmol) natrium.

En injektionsflaska à 50 ml innehåller cirka 57 mg (2,5 mmol) natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)

Glycin (E640)

Natriumklorid
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
L-histidin
Polysorbat 20 (E432)
Vatten för injektion

Blandbarhet

Detta läkemedel ska inte administreras eller blandas med glukoslösningar.

Miljöpåverkan

Olaratumab

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 spädning

Produkten innehåller inget konserveringsmedel. Från ett mikrobiologiskt perspektiv ska den färdigberedda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ska lösningen förvaras i kylskåp i högst 24 timmar vid 2 °C till 8 °C och i högst ytterligare 8 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C) förutsatt att spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Förvaringstiden inkluderar den tid som infusionen pågår.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Infusionslösningen ska beredas med aseptisk teknik för att garantera att den färdigberedda lösningen är steril.

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk. Skaka inte injektionsflaskan. Inspektera innehållet i injektionsflaskan avseende partiklar och missfärgning före spädning (koncentratet till infusionslösningen ska vara klart till lätt opalescent och färglöst till lätt gulaktigt utan synliga partiklar). Om det finns partiklar eller missfärgning måste injektionsflaskan kasseras. Dos och volym av olaratumab som krävs för att bereda infusionslösningen ska beräknas. Injektionsflaskorna innehåller 500 mg av en olaratumablösning med koncentrationen 10 mg/ml. Använd endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning som spädningsvätska.

Vid användning av en förfylld behållare för intravenös infusion
Baserat på beräknad volym av olaratumab, ska motsvarande volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning tas bort från den förfyllda 250 ml intravenösa behållaren. Den beräknade volymen av olaratumab ska överföras med aseptisk teknik till den intravenösa behållaren. Den slutliga totala volymen i behållaren ska vara 250 ml. Behållaren ska vändas försiktigt för att säkerställa adekvat blandning. Infusionslösningen FÅR INTE FRYSAS ELLER SKAKAS.

Vid användning av en tom intravenös infusionsbehållare
Den beräknade volymen av olaratumab ska överföras med aseptisk teknik till en tom infusionsbehållare. Tillsätt tillräcklig mängd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning till behållaren för att erhålla totalvolymen 250 ml. Behållaren ska vändas försiktigt för att säkerställa adekvat blandning. Infusionslösningen FÅR INTE FRYSAS ELLER SKAKAS.

Administrera via infusionspump. En separat infusionsslang måste användas och slangen ska spolas med 0,9 % natriumkloridlösning för injektion när infusionen är klar.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml Koncentratet är en klar till lätt opalescent och färglös till lätt gulaktig lösning utan synliga partiklar.

19 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

50 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF