

# GIOTRIF® (afatinibi)

Monoterapiana paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville aikuispotilaille

- Joita ei ole aiemmin hoidettu epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR:n) tyrosiiniкинаasin estäjillä, kun kasvaimessa on vähintään yksi aktivoiva EGFR-mutaatio.
- Kun levyepiteeliperäinen sairaus on edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen.



*Afatinibi on ensimmäinen selektiivinen irreversiibeli ErbB-perheen salpaaja.*

 **GIOTRIF®**  
(afatinibi) tabletit

# GIOTRIF®-hoito<sup>1</sup>

## Kenelle Giotrif®-hoito?



## Miksi Giotrif®-hoito?

### EGFR-mutaatio

27 % pienempi taudin etenemisen riski gefitinibiin verrattuna, mediaani etenemisvapaa elinaikaetu (PFS) 4,2 kk kemoterapiaan verrattuna, mediaani kokonaiselossaoloaikaetu (OS) kemoterapiaan verrattuna 12,2 kk del19-potilailla.

## EGFR-mutaatiomääritys

Hoitosuositusten mukaan EGFR-mutaatiostatus tulisi määrittää automaattisesti kaikilta potilailta, joilla on paikallisesti edennyt tai metastaattinen ei-levyepiteeliperäinen keuhkosyöpä.<sup>2-5</sup>

Potilaan kliininen kuva (esim. ikä, sukupuoli, etninen tausta, tupakointi) ei ole tarpeeksi luotettava valintaperuste määrityksen tekemiselle tai hoidolle.<sup>2-5</sup>

EGFR-mutaatiomäärityksen tulisi olla osa ensimmäisiä diagnostisia testejä jotka potilaalle tehdään, jotta oikea ja asianmukainen hoito voidaan aloittaa mahdollisimman nopeasti.<sup>2</sup>

# Annostus ja sen muutos<sup>1</sup>

Suosittelava annos on 40 mg kerran vuorokaudessa. Potilaan on oltava syömättä vähintään 3 tuntia ennen tämän lääkevalmisteeseen ottamista ja vähintään 1 tunti sen ottamisen jälkeen.

Hoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa.

## Väliin jäänyt annos

Jos annos jää väliin, se on otettava samana päivänä heti, kun potilas muistaa asian. Jos seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen on kuitenkin alle 8 tuntia, väliin jäänyt annos jätetään ottamatta.

## Annoksen muuttaminen hättävaiikutusten vuoksi

Oireisia hättävaiikutuksia (esim. vaikea/pitkittynyt ripuli tai ihohaitat) voidaan hoitaa tauottamalla lääkkeen käyttöä ja pienentämällä annosta.

### **Haittojen vuoksi tehdyt annosmuutokset eivät ole tutkimuksissa vaikuttaneet hoidon tehoon<sup>6</sup>.**

Hättävaiikutukset CTCAE-luokituksen <sup>a</sup> mukaan	Suositeltava annostelu	
<b>Aste 1 tai aste 2</b> esim. ripulissa enintään 4-6 päivittäistä ulostuskertaa enemmän normaalitilanteeseen verrattuna	Ei tauoteta <sup>b</sup>	Ei annosmuutosta
<b>Aste 2 (pitkittynyt tai sietämätön) tai aste <math>\geq 3</math></b> esim. yli 48 tuntia kestävä ripuli tai yli 7 päivittäistä ulostuskertaa enemmän normaalitilanteeseen verrattuna, tai yli 7 päivää kestävä ihottuma	Tauotetaan, kunnes aste 0/1 <sup>b</sup>	Aloitetaan uudelleen 10 mg pienemmällä annoksella <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Yhdysvaltain National Cancer Institute -instituutin (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events -hättäapahtumaluokitus

<sup>b</sup> Jos potilaalla on ripulia, ripulilääkitys (esim. loperamidi) aloitetaan heti. Jos ripuli pitkittyy, ripulilääkkeen käyttöä jatketaan, kunnes ulosteet eivät enää ole löysiä.

<sup>c</sup> Jos potilas ei siedä annosta 20 mg/vrk, on harkittava GIOTRIF®-hoidon lopettamista pysyvästi.

# Ohjeita mahdollisten haittojen ehkäisyyn ja hoitoon<sup>1</sup>

## Ripuli

Etenkin ensimmäisten 6 hoitoviikon aikana on tärkeää, että ripuli hoidetaan aktiivisesti ja hoitoon kuuluu riittävä nesteytys ja ripulilääkkeitä. Hoito on aloitettava heti ripulin ensimerkkien yhteydessä. Hoidossa käytetään ripulilääkkeitä (esim. loperamidia), ja niiden annosta suurennetaan tarvittaessa suurimpaan hyväksytyyn suositusannokseen asti.

**Ripulilääkkeitä on oltava välittömästi potilaan saatavilla, jotta hoito voidaan aloittaa heti ripulin ensimerkkien yhteydessä.**

Ripulin hoitoa jatketaan, kunnes löysiä ulosteita ei ole esiintynyt 12 tuntiin.

## Ihohaitat

Tätä lääkevalmistetta saaneilla potilailla on ilmoitettu ihottumaa/aknea. Ihottuma ilmenee yleensä lievänä tai keskivaikeana punoittavana ja aknemaisena ihottumana, joka voi kehittyä auringonvalolle altistuneille ihoalueille tai pahentua näillä ihoalueilla. Jos potilas altistuu auringolle, hänen on aiheellista käyttää suojaavaa vaatetusta ja aurinkovoidetta. Ihoreaktioiden varhainen hoito (esim. kosteusvoiteet, antibiootit) voi mahdollistaa GIOTRIF®-hoidon jatkamisen ilman taukoja.

Vaikean ihoreaktion yhteydessä voi myös olla tarpeen tauottaa hoito, pienentää annosta, ryhtyä muihin hoitotoimiin ja ohjata potilas erikoislääkärille, jolla on kokemusta tällaisten ihoreaktioiden hoidosta.

1. GIOTRIF®-valmisteyhteenveto.
2. Arch Pathol Lab Med 2013;137:828-860.
3. Ann Oncol 2014;25:iii27-iii39.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology V1 2015.
5. J Clin Oncol 2014;32:3673-3681.
6. Ann Oncol 2016;27:2103-2110.
7. Lancet Oncol 2015;16:830-838.
8. J Thorac Oncol 2016;11:380-390.

# Teho<sup>1</sup>

## GIOTRIF® EGFR-mutaatioposiivisen taudin hoidossa

### GIOTRIF® vs. kemoterapia

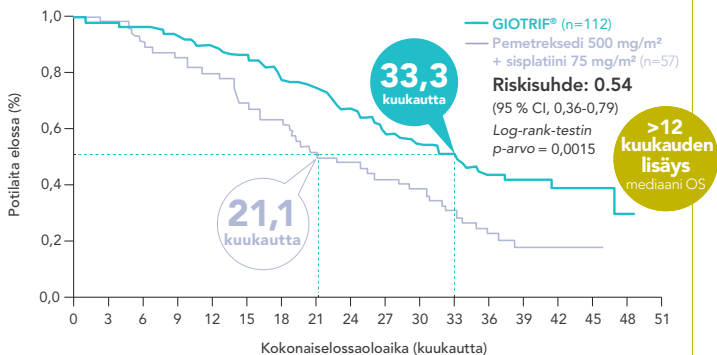
GIOTRIF®-valmisteen tehoa ja turvallisuutta EGFR-mutaatio-positiivisen paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkojen adenokarsinooman ensilinjan hoitona pemetreksedi/sisplatiinihoitoon verrattuna arvioitiin LUX-Lung 3 -tutkimuksessa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemismvapaa elinaika (PFS). Giotrif® pienensi taudin etenemisen riskiä 42 % kemoterapiaan verrattuna (HR = 0,58; p = 0,0004) mediaani-PFS-aikojen ollessa Giotrif®-hoidolla 11,14 kk ja kemoterapialla 6,9 kk.

Yhtenä toissijaisena päätetapahtumana oli kokonaiselossaoloaika (OS) ja siihen liittyen ennalta määritetty alaryhmäanalyysi potilaista, joilla oli EGFR-mutaatio del19.

Tutkimuksen koko populaatiossa tilastollisesti merkitsevää eroa kokonaiselossaoloajassa ryhmien välillä ei havaittu.

### Kokonaiselossaoloaika, del19-mutaatiopotilaat



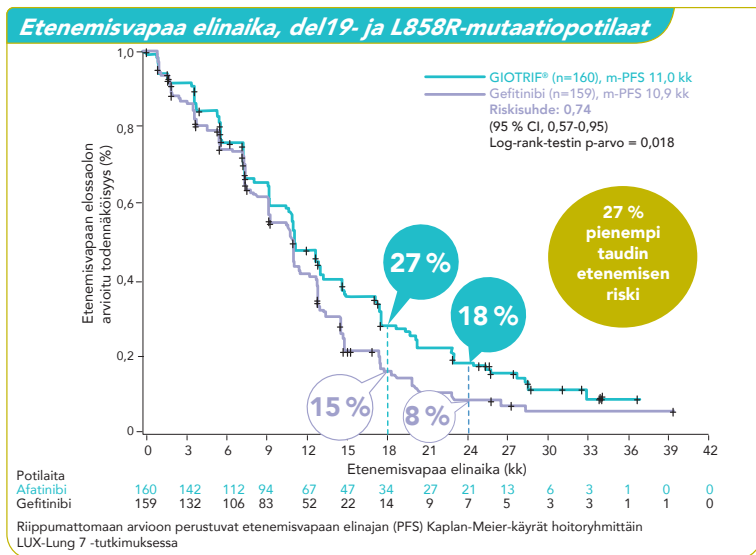
Potilaita	112	108	105	102	96	93	83	80	72	62	58	51	34	30	21	6	1	1	0
Afatinibi 40 mg																			
Pemetreksedi 500 mg/m <sup>2</sup> + sisplatiini 75 mg/m <sup>2</sup>	57	55	50	46	43	37	33	27	25	22	20	16	10	6	1	1	0	0	0

Kokonaiselossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-käyrät del19-potilaiden alaryhmässä LUX-Lung 3 -tutkimuksessa

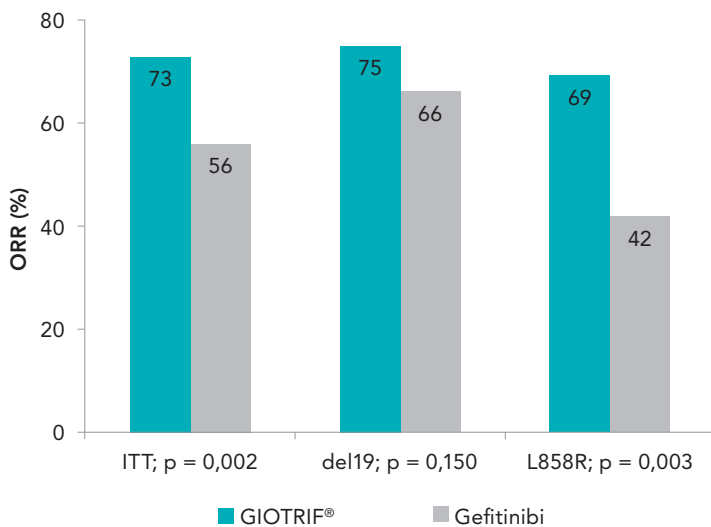
## GIOTRIF® vs. gefitinibi

GIOTRIF®-valmistetta verrattiin toiseen tyrosiinkinasiin-estäjälääkkeeseen (TKI-lääke) gefitinibiin EGFR-mutaatioposiitiivisen ei-pienisoluisen keuhkojen adenokarsinooman ensilinjan hoitona **LUX-Lung 7** -tutkimuksessa. Tutkimuksen kaikilla potilailla oli joko del19- tai L858R-mutaatio (ns. yleiset mutaatiot).

Tutkimuksen ensisijaisia päätetapahtumia olivat etenemismvapaa elinaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS).



Tilastollisesti merkitsevää eroa kokonaiselossaoloajassa ryhmien välillä ei havaittu. Giotrif®-haaran mediaani-OS oli 27,9 kk, gefitinibi-haaran 24,5 kk (HR = 0,86; p = 0,2580).

*Kokonaisvaste kaikilla potilailla sekä mutaatiotyypeittäin*

## Harvinaiset EGFR-mutaatiot ja aivometastaasit

GIOTRIF<sup>®</sup>-valmisteella on osoitettu olevan useisiin eksoneiden 18-21 harvinaisiin EGFR-mutaatioihin vastaava teho kuin yleisiin mutaatioihin<sup>7</sup>.

**LUX-Lung 2, 3 ja 6** -tutkimuksissa hoidetuista 600 Giotrif<sup>®</sup>-potilaasta 12 %:lla oli harvinaisia EGFR-mutaatioita<sup>7</sup>. **LUX-Lung** -tutkimusohjelman tehutulokset ovat laajin prospektiivinen datakokoelma harvinaisissa mutaatioissa.

	<b>Pistemutaatiot tai kahdentumat eksoneissa 18-21 (n = 38)</b>	<b>De novo T790M ja yhdistelmät (n = 14)</b>	<b>Eksonin 20 liittymät (n = 23)</b>
<i>Mutaatiot</i>	L861Q, G719X, G719X+S768I, G719X+L861Q, E709G/V+L858R, S768I+L858R, S768I, L861P, P848L, R776H+L858R, L861Q+del19, K739_1744dup6	T790M, T790M+del19, T790M+L858R, T790M+G719X, T790M+L858R+G719X	-
<i>PFS (kk)</i>	<b>10,7</b> (0,0*-35,8*)	<b>2,9</b> (0,3-13,8)	<b>2,7</b> (0,4-11,9)
<i>OS (kk)</i>	<b>18,6</b> (0,0*-51,3*)	<b>14,9</b> (1,5-30,5)	<b>9,4</b> (0,4-32,2*)

\*Potilaita sensuroitu

HUC



GIOTRIF® paransi PFS-aikaa kemoterapiaan verrattuna potilailla, joilla oli hoidon alussa oireettomia aivometastaaseja<sup>8</sup>: **LUX-Lung 3 ja 6** -tutkimusten yhdistetyssä analyysissä Giotrif® PFS **8,2 kk** ja kemoterapia PFS **5,4 kk** (riskisuhde 0,50; 95 % CI, 0,27-0,95; p = 0,03). Giotrif® viivästytti kaikilla potilailla taudin etenemistä aivoissa ja niillä potilailla, joilla oli jo hoidon alussa aivometastaaseja, aivot eivät useimmiten olleet taudin ensisijainen etenemispaikka.

<b>G718X (n = 18)</b>	<b>L861Q (n = 16)</b>	<b>S768I (n = 8)</b>
G719X, G719X+T790M, G719X+S768I, G719X+L861Q, G719X+T790M+L858R	L861Q, L861Q+G719X, L861Q+del19	S768I, S768I+G719X, S768I+L858R
<b>13,8</b> (6,8-NE)	<b>8,2</b> (4,5-16,6)	<b>14,7</b> (2,6-NE)
<b>26,9</b> (16,4-NE)	<b>16,9</b> (15,3-22,0)	NE (3,4-NE)

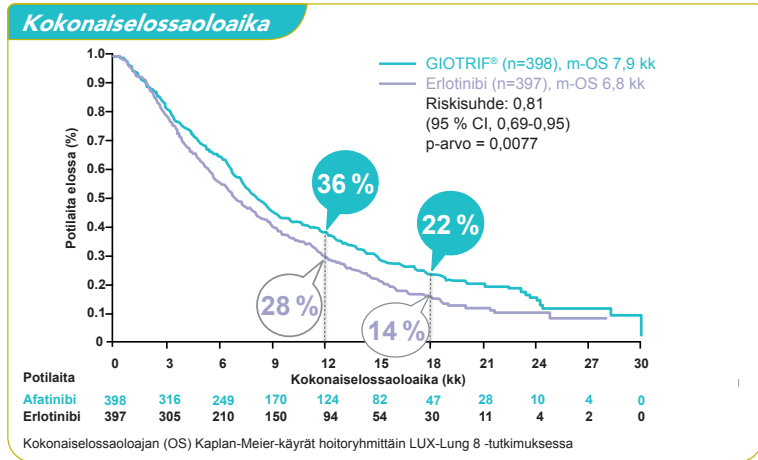
HUOMI! Sama potilas saattaa olla useammassa sarakkeessa.

## GIOTRIF® levyepiteeliperäisen taudin hoidossa

### GIOTRIF® vs. erlotinibi

GIOTRIF®-valmistetta verrattiin TKI-lääke erlotinibiin levyepiteeli-peräisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoitona **LUX-Lung 8** -tutkimuksessa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (PFS), toissijainen päätetapahtuma kokonaiselossaoloaika (OS). Giotrif®-hoito paransi merkitsevästi sekä PFS- että OS-aikaa: PFS 2,6 vs. 1,9 kk (HR = 0,81; p = 0,0103); OS 7,9 vs. 6,8 kk (HR = 0,81; p = 0,0077).



## GIOTRIF® (afatinibi) 20 mg, 30 mg, 40 mg tai 50 mg, kalvopäällysteiset tabletit 06/2018

**Käyttöaihe:** Monoterapiana paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä ei-pienisoluisista keuhkosyöpästä sairastaville aikuispotilaille, kun kasvaimessa on vähintään yksi aktiivivo epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR:n) mutaatio ja jos hoidossa ei ole aiemmin käytetty EGFR:n tyrosiinikinasiin estäjä sekä paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen, histologialtaan levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuispotilaille, kun sairaus on edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen. **Annoistus ja antotapa:** EGFR-mutaatiotestaus on selvítettävä ennen hoidon aloittamista. Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön. Suositeltava annos on 40 mg kerran vuorokaudessa. Potilaan on oltava syömättä vähintään 3 tuntia ennen tämän lääkevalmisteen ottamista ja vähintään 1 tunti sen ottamisen jälkeen. Hoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa. Annosta voidaan suurentaa enintään tasolle 50 mg/vrk. Oireisia haittavaikutuksia voidaan hoitaa tauottamalla lääkkeen käyttöä ja pienentämällä annosta tai lopettamalla hoito. Vaikeaa (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee tarkkailla ja annosta muuttaa, jos potilas ei siedä sitä. Hoitoa ei suositella, jos potilaalla on eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, potilas saa dialyysihoidoa tai potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta. Ks. tarkemmat ohjeet valmisteyhteenvedosta. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys afatinibilille tai valmisteen apuaineille.

**Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet:** EGFR-mutaatiotestaus: Potilaan EGFR-mutaatiotestaus on arvioitava hyvin valoiduilla, luotettavalla menetelmällä. **Ripuli:** Giotrif-hoidon aikana on ilmoitettu ripulia (myös vaikeaa ja harvinaisissa tapauksissa kuolemaan johtavaa). On tärkeää hoitaa ripulia aktiivisesti riittävästi nesteytyksellä ja ripulilääkkeillä. Ripulilääkkeitä (esim. loperamidia) on oltava välittömästi potilaan saatavilla, jotta hoito voidaan aloittaa heti ripulin esimerkkien yhteydessä. **Ihohaitat:** Hoidon aikana on ilmoitettu lieviä tai keskivaikeaa ihottumaa/aknea. Valmisteen käyttö on tauotettava tai lopetettava, jos potilaalle kehittyy vaikeaa vesikkeloinen, rakkuloiva tai hilseilevä, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä muistuttava ihoreaktio. **Naissukupuoli, pienipainoisuus ja munuaisten vajaatoiminta:** Edellä mainitut tekijät voivat suurentaa haittavaikutusten, etenkin ripulin, ihottuman/aknen ja stomatiitin riskiä, ja näiden potilaiden tiiviimpi seuranta on tarpeen. **Interstitiaalinen keuhkosairaus:** Potilaille on ilmoitettu interstitiaalista keuhkosairautta tai sen kaltaisia haittavaikutuksia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia. Jos potilaalle kehittyy akuutisti alkavia keuhko-oireita tai ne pahenevat selittämättömästi, huolellinen arviointi ja Giotrif-valmisteen käytön tauotus on tarpeen interstitiaalisen keuhkosairauden poissulkemiseksi. Jos potilaalla todetaan interstitiaalinen keuhkosairaus, hoito lopetetaan pysyvästi ja asianmukainen hoito aloitetaan tarpeen mukaan. **Vaikea maksan vajaatoiminta:** Maksan vajaatoimintaa, myös kuolemantapauksia, on ilmoitettu alle 1 %:lla potillaista. Säännöllisiä maksan toimintakokeita suositellaan, jos potilaalla on etuudestaan maksasairaus. Hoidon tauottaminen tai lopettaminen voi olla tarpeen, jos potilaan maksatoiminta heikkenee. **Keratiitti:** Jos potilaalla on silmäoireita, hänet on ohjattava nopeasti silmälääkintähoitoon. Jos potilaalla todetaan vahvistettua haavainen keratiitti, hoito on tauotettava tai lopetettava ja hoidon jatkamisen hyötyä ja riskejä on punnittava tarkoin. **Vasemman kammion toiminta:** HER2:n estoon on liittynyt vasemman kammion toimintahäiriöitä. Jos potilaalla on sydämeen liittyviä riskitekijöitä, oireita tai mahdollisesti LVEF-arvoon vaikuttava tila, on harkittava sydämen toiminnan seuranta, johon kuuluu LVEF-arviointi lähtökäytössä ja hoidon aikana. **P-glykoproteiiniin (P-gp) liittyvät yhteisvaikutukset:** Samanaikainen hoito voimakkailla P-gp:n indusoreilla voi pienentää afatinibialtistusta. **Yhteisvaikutukset:** Afatinibi on P-gp:n ja BCRP:n substraatti; voimakkaat P-gp:n estäjät (mm. ritonaviri, siklosporini A, ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, verapamiili, kinidiini, takrolimuusi, nelfinaviiri, sakinaviiri ja amidaroni) on annettava porrastetusti. Tämä tarkoittaa mieluiten 6 tunnin (jos P-gp:n estäjä otetaan kahdesti päivässä) tai 12 tunnin (jos P-gp:n estäjä otetaan kerran päivässä) eroa Giotrif-valmisteen ottoon. Voimakkaat P-gp:n indusorit (mm. rifampisiini, karbamatsapiini, fenytoini, fenobarbitaali tai mäkikuisma) voivat pienentää afatinibialtistusta. Afatinibi saattaa suurentaa BCRP:n substraattien (mm. rosuvastatiinin ja sulfasalatsiinin) hyötösuurta. **Hedelmällisyys, raskaus ja imetys:** Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Giotrif-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Naisten on käytettävä asianmukaista ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Afatinibi erittyy rintamaitoon, eikä imetystä suositella. Vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Giotrif-valmisteella voi olla silmäihaittoja johtuva vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset: Kynsivallintulehdus, ruokahalun heikkeneminen, nenäverenvuoto, ripuli, stomatiitti, pahoinvointi, oksentelu, ihottuma, akneaminen dermatiitti, kutina, ihon kuivuus. Yleiset: virtsarakkotulehdus, nestehukka, hypokalemia, makuaistin muutokset, konjunktiviitti, kuiva-silmäisyys, voimakas nuha, dyspepsia, huultulehdus, ALAT-arvon suureneminen, ASAT-arvon suureneminen, palmoplaantaarinen erythrodysestasiaoireyhtymä, kynsisairaudet, lihasspasmit, munuaistoiminnan heikkeneminen /munuaisten vajaatoiminta, kuume, painon lasku. Muut, ks. valmisteyhteenveto. **Pakkaukset ja hinnat 01.05.2018:** VMH + ALV Giotrif 28 tablettia kaikki vahvuudet (20/30/40/50 mg) 2148,98 €. Reseptilääke.

**Korvattavuus:** Peruskorvattava (40 %) erilliselvellyksen perusteella (341) ja rajoitetusti erityiskorvattava (100 %) erilliselvellyksen perusteella (155) paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeistä lähteneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon, kun kasvaimessa on todettu vähintään yksi aktiivivo EGFR-mutaatio sekä paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen, levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon, kun sairaus on edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen. **Lisätietoja:** Valmisteyhteenveto ja Boehringer Ingelheim Finland Ky, Tammasaarenkatu 5, 00180 Helsinki, puh. 010 3102 800, www.terveysportti.fi



Boehringer  
Ingelheim

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Tammasaarenkatu 5, FI-00180 Helsinki  
Lääkeinformaatio: Puh. 010 310 2800  
[medinfo.finland@boehringer-ingelheim.com](mailto:medinfo.finland@boehringer-ingelheim.com)

ONC03/23022018