

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΩΝ ΑΛΛΑΓΩΝ ΤΗΣ ΠΧΠ ΩΣ
ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΟ ΕΓΓΡΑΦΟ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΟΛΗΣ «ΑΓΑΠΗΤΕ
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑ ΥΓΕΙΑΣ »**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tarceva 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Tarceva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Tarceva 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg erlotinib (ως erlotinib hydrochloride). Έκδοχα με γνωστές δράσεις: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 27,43 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg erlotinib (ως erlotinib hydrochloride). Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 69,21 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg erlotinib (ως erlotinib hydrochloride). Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 103,82 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

...

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα (ΜΜΚΠ):

Το Tarceva ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR.

Το Tarceva επίσης ενδείκνυται για τη θεραπεία συντήρησης εναλλαγής (switch maintenance) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR και σταθερή νόσο μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής.

Το Tarceva επίσης ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ με σταθερή νόσο μετά από 4 κύκλους πρώτης γραμμής καθιερωμένης χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.

Το Tarceva επίσης ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ μετά από αποτυχία ενός τουλάχιστον προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος.

Όταν συνταγογραφείται το Tarceva, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες που σχετίζονται με παρατεταμένη επιβίωση.

Δεν έχει καταδειχθεί όφελος επιβίωσης ή άλλες κλινικά σημαντικές επιδράσεις από την αγωγή σε ασθενείς με υποδοχείς του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)- IHC αρνητικούς όγκους (βλ. παράγραφο 5.1).

...

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (το Tarceva χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία):

...

Σε ~~μια άλλη~~ αλλήλες δυο διπλή/διπλά-τυφλές τυφλή, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέες Φάσης III, τις BO18192 (SATURN) και BO25460 (IUNO), το Tarceva χορηγήθηκε ως θεραπεία συντήρησης μετά από πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία. Οι μελέτες αυτές συμπεριέλαβαν συνολικά Η SATURN διεξήχθη σε 889- 1532 ασθενείς με προχωρημένο, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα κατόπιν πρώτης γραμμής καθιερωμένης χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, δεν προσδιορίστηκαν νέα σήματα ασφάλειας.

Οι πιο συχνές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις σε ασθενείς που έλαβαν Tarceva στις μελέτες BO18192 και BO25460 ήταν εξάνθημα και διάρροια (βλ. Πίνακα 2 οποιοδήποτε Βαθμού 49% και 20%, αντίστοιχα), οι περισσότερες ήταν σοβαρότητας Βαθμού 1/2 και διαχειρίσιμες χωρίς παρέμβαση. Το εξάνθημα και η διάρροια Βαθμού 3 εκδηλώθηκαν στο 6% και 2% των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν εξάνθημα ή διάρροια Βαθμού 4 σε καμία από τις 2 μελέτες. Το εξάνθημα και η διάρροια είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή του Tarceva στο 1% και <1% των ασθενών, αντίστοιχα. Η τροποποίηση Οι τροποποιήσεις της δόσης (διακοπές διακοπή ή μειώσεις/μείωση) για εξάνθημα και διάρροια ήταν αναγκαίες/αναγκαία στο 8,3% και 3% των ασθενών, αντίστοιχα στη μελέτη BO18192 και 5.6% και 2.8% των ασθενών, αντίστοιχα, στη μελέτη BO25460.

Πίνακας 2: Πιο συχνές ADRs στις Μελέτες BO18192 (SATURN) και BO25460 (IUNO)

	<u>BO18192 (SATURN)*</u>		<u>BO25460 (IUNO)*</u>	
	<u>Tarceva</u> <u>n=433</u>	<u>Εικονικό</u> <u>φάρμακο</u> <u>n=445</u>	<u>Tarceva</u> <u>n=322</u>	<u>Εικονικό</u> <u>φάρμακο</u> <u>n=319</u>
	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>
<u>Εξάνθημα, όλοι οι</u> <u>βαθμοί</u>	<u>49.2</u>	<u>5.8</u>	<u>39.4</u>	<u>10.0</u>
<u>Βαθμού 3</u>	<u>6.0</u>	<u>0</u>	<u>5.0</u>	<u>1.6</u>
<u>Διάρροια, όλοι οι</u> <u>βαθμοί</u>	<u>20.3</u>	<u>4.5</u>	<u>24.2</u>	<u>4.4</u>
<u>Βαθμού 3</u>	<u>1.8</u>	<u>0</u>	<u>2.5</u>	<u>0.3</u>

*Πληθυσμός ανάλυσης της ασφάλειας

...

Άλλες Παρατηρήσεις:

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του Tarceva βασίζεται στα στοιχεία περισσότερων από ~~1200~~ 1500 ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με Tarceva με τουλάχιστον μία δόση των 150 mg και περισσότεροι από 300 ασθενείς που έλαβαν Tarceva 100 ή 150 mg σε συνδυασμό με γεμισταβίνη.

...

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

...

-Συντήρηση σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) μετά την πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας (το Tarceva χορηγείται ως μονοθεραπεία):

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Tarceva ως θεραπεία συντήρησης μετά την πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας για τον NSCLC ~~αποδείχθηκε διερευνήθηκε~~ σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (BO18192, SATURN). Η μελέτη διεξήχθη σε 889 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC, των οποίων η νόσος δεν υποτροπίασε μετά από 4 κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν Tarceva 150 mg ή εικονικό φάρμακο από του στόματος άπαξ ημερησίως μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ~~ήταν συμπεριλάμβανε την~~ επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε όλους τους ασθενείς ~~και σε ασθενείς με όγκο θετικό σε EGFR IHC~~. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών. Στη μελέτη δε συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με φυσική κατάσταση κατά ECOG >1 και ασθενείς με σημαντικές ηπατικές ή νεφρικές συνοσηρότητες.

Σε αυτή τη μελέτη, ο συνολικός πληθυσμός επέδειξε όφελος για το πρωτεύον καταληκτικό-σημείο PFS (HR= 0.71 p< 0.0001) και για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο OS (HR= 0.81 p=0.0088). Ωστόσο, το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε σε μια προκαθορισμένη διερευνητική ανάλυση σε ασθενείς με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR (n= 49) επιδεικνύοντας σημαντικό όφελος για το PFS (HR=0.10, 95% CI, 0.04 έως 0.25; p<0.0001) και HR για τη συνολική επιβίωση 0.83 (95% CI, 0.34 έως 2.02). Το 67% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο στην υποομάδα με θετική EGFR μετάλλαξη έλαβαν δεύτερη ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας με EGFR-TKIs. Η BO25460 (IUNO) μελέτη διεξήχθη σε 643 ασθενείς με προχωρημένο NSCLC των οποίων οι όγκοι δεν έφεραν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR (απαλοιφή στο εξόνιο 19 ή μετάλλαξη L858R στο εξόνιο 21) και οι οποίοι δεν είχαν παρουσιάσει εξέλιξη νόσου μετά από τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.

Σκοπός της μελέτης ήταν να συγκριθεί η συνολική επιβίωση της θεραπείας συντήρησης με erlotinib μετά τη λήψη θεραπείας πρώτης γραμμής έναντι της χορήγησης του erlotinib κατά την εξέλιξη της νόσου. Η μελέτη δεν εκπλήρωσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Το OS του Tarceva ως θεραπεία συντήρησης μετά την πρώτη γραμμή θεραπεία δεν ήταν ανώτερο από του Tarceva ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν έφεραν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR (HR= 1.02, 95% CI, 0.85 έως 1.22, p= 0.82). Αναφορικά με το δευτερεύον καταληκτικό σημείο του PFS, αυτό δεν παρουσίαζε διαφορά μεταξύ του Tarceva και του εικονικού φαρμάκου ως θεραπεία συντήρησης (HR=0.94, 95% CI, 0.80 έως 1.11, p=0.48).

Με βάση τα δεδομένα από τη μελέτη BO25460 (IUNO), δεν συνιστάται η χρήση του Tarceva ως θεραπεία συντήρησης, μετά την πρώτη γραμμή θεραπεία σε ασθενείς χωρίς ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR.

-Αποτελέσματα πληθυσμού ITT:-

Η πρωταρχική ανάλυση PFS σε όλους τους ασθενείς (n=889) έδειξε σχετικό κίνδυνο (HR) για PFS 0,71 (95% CI, 0,62 έως 0,82; p<0,0001) στην ομάδα του Tarceva σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η μέση PFS ήταν 22,4 εβδομάδες στην ομάδα του Tarceva συγκριτικά με 16 εβδομάδες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα για την PFS επιβεβαιώθηκαν από μια ανεξάρτητη αξιολόγηση του απεικονιστικού ελέγχου. Τα δεδομένα της ποιότητας ζωής δεν υπέδειξαν επίσημο αποτέλεσμα από την erlotinib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Το HR για την PFS που παρατηρήθηκε ήταν 0,69 (95% CI, 0,58 έως 0,82; $p < 0.0001$) στο συν-πρωταρχικό πληθυσμό ασθενών με όγκους θετικούς σε EGFR IHC (n=621). Η μέση PFS ήταν 22,8 εβδομάδες στην ομάδα του Tarceva (εύρος 0,1 έως 78,9 εβδομάδες) συγκριτικά με 16,2 εβδομάδες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (εύρος 0,1 έως 88,1 εβδομάδες). Το ποσοστό των ασθενών χωρίς εξέλιξη της νόσου στους 6 μήνες ήταν 27% και 16%, αντίστοιχα για το Tarceva και το εικονικό φάρμακο.

Αναφορικά με το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της συνολικής επιβίωσης, το HR ήταν 0,81 (95% CI, 0,70 έως 0,95; $p=0,0088$). Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 12 μήνες στην ομάδα του Tarceva έναντι 11 μηνών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Οι ασθενείς με ενεργές μεταλλάξεις του EGFR είχαν μέγιστο όφελος (n= 49, PFS HR=0,10, 95% CI, 0,04 έως 0,25; $p<0,0001$). Σε ασθενείς με μη μεταλλαγμένο τύπο όγκων ως προς τον EGFR (n=388), το HR για την PFS ήταν 0,78 (95% CI, 0,63 έως 0,96; $p=0,0185$) και το HR για τη συνολική επιβίωση ήταν 0,77 (95% CI, 0,61 έως 0,97; $p=0,0243$).

–Ασθενείς με Σταθερή Νόσο μετά τη χημειοθεραπεία:

Οι ασθενείς με σταθερή νόσο (SD) (n= 487) έδειξαν HR για την PFS 0,68 (95% CI, 0,56 έως 0,83, $p<0,0001$), (διάμεσος 12,1 εβδομάδες στην ομάδα Tarceva και 11,3 εβδομάδες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου) και HR για τη συνολική επιβίωση 0,72 (95% CI, 0,59 έως 0,89, $p= 0,0019$), (διάμεσος 11,9 μήνες στην ομάδα Tarceva και 9,6 μήνες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου).

Η επίδραση στη συνολική επιβίωση διερευνήθηκε σε διαφορετικές υποομάδες ασθενών με σταθερή νόσο που λάμβαναν Tarceva. Η διερεύνηση δεν έδειξε μεγάλες ποιοτικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα (HR 0,67, 95% CI, 0,48-0,92) και καρκίνωμα από μη πλακώδη κύτταρα (HR 0,76, 95% CI 0,59-1,00) και μεταξύ ασθενών με ενεργές μεταλλάξεις του EGFR (HR 0,48, 95% 0,14-1,62) και χωρίς ενεργές μεταλλάξεις του EGFR (HR 0,65, 95% CI 0,48-0,87).

...

Το πλήρες κείμενο της ΠΧΠ θα είναι διαθέσιμο στην ιστοσελίδα του EMA μέσω του παρακάτω συνδέσμου.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000618/human_med_001077.jsp&mid=WC0b01ac058001d124