

LORVIQUA[®]▼ (lorlatinib) praktisk vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Introduktion	3
LORVIQUA® effektöversikt	4
Dosguide	6
Kontraindikationer, försiktighet och särskilda populationer	7
Viktiga läkemedelsinteraktioner	9
Checklista för vårdpersonal – saker att göra på kliniken idag	10
Säkerhet och hantering av biverkningar	11
– Hyperlipidemi	13
– CNS-påverkan	15
– Ödem	16
– Perifer neuropati	18
– Viktökning	19
– Gastrointestinala effekter	20
– AV-block och andra EKG-fynd	21
– Interstitiell lungsjukdom	24
– Ökning av lipas	25
– Hyperglykemi	26
– Hypertoni	27
Referenser	28

Ett separat LORVIQUA vägledande dokument för hantering av behandling finns tillgängligt för patienter och vårdare

INTRODUKTION

- LORVIQUA är en tredje generationens ALK-tyrosinkinashämmare (TKI) som utvecklats för att passera över blod-hjärnbarriären och rikta sig mot svårbehandlade ALK-resistenta mutationer³
- Den rekommenderade dosen med LORVIQUA är 100 mg peroralt, en gång dagligen, kontinuerligt, med eller utan mat²

Indikationer

Lorviqua som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare inte behandlats med ALK-hämmare.

Lorviqua som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC vars sjukdom har progredierat efter:

- alektinib eller ceritinib som första behandling med ALK-tyrosinkinashämmare (TKI) eller
- krizotinib och minst en annan ALK TKI.¹

LORVIQUA® EFFEKTÖVERSIKT

FÖRSTA LINJENS BEHANDLING

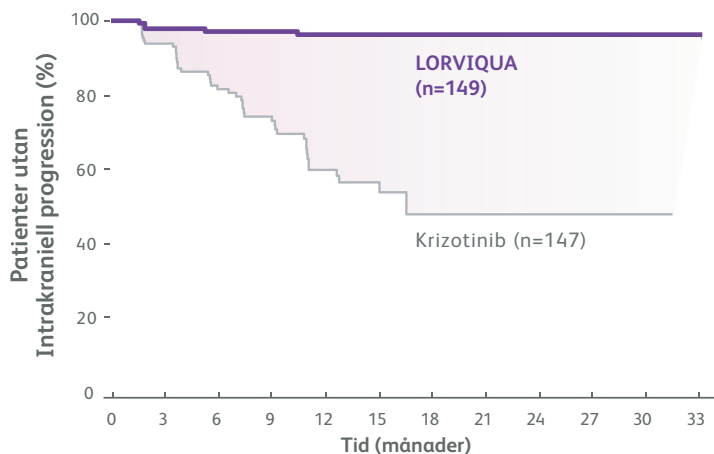
LORVIQUA studerades i en global, randomiserad, open-label, multicenter, fas 3-studie med LORVIQUA i monoterapi (n=149) vs krizotinib i monoterapi (n=147) vid tidigare obehandlad ALK-positiv avancerad NSCLC. CNS-metastaser vid baseline förekom hos 38 patienter (26 %) i LORVIQUA-gruppen och 40 patienter (27 %) i krizotinibgruppen.^{1,10}

LORVIQUA visade signifikant förbättrad PFS vs krizotinib^{1,9,10}

- **78 %** av patienterna i LORVIQUA-armen (n=149) var utan sjukdomsprogression vid 12 månader (95 % KI, 70–84) vs 39 % i krizotinibarmen (n=147) (95 % KI, 30–48) (HR 0,28; 95 % KI, 0,19–0,41)^{1,10}
- Medianvärdet för BICR-bedömd PFS nåddes inte i LORVIQUA-armen (95 % KI, NE-NE) vs 9,3 månader (95 % KI, 7,6–11,1) i krizotinib-armen^{1,10}

LORVIQUA hade en hög CNS-effektivitet^{1,10}

- 82 % intrakraniell responsfrekvens (IC-ORR) hos patienter med mätbara hjärnmetastaser vid baseline (95 % KI, 57%–96 %), varav 71 % komplett respons (12 av 17 patienter)^{1,10}
- 96 % av patienterna som behandlades med LORVIQUA var utan CNS-progression vid 12 månader vs 60 % med krizotinib (HR 0,07: 95 % KI, 0,03–0,17). Se grafen nedan.^{1,10}



No. at Risk														
LORVIQUA	149	131	122	117	110	78	65	39	25	12	4	2		
Krizotinib	147	115	84	65	38	21	16	8	5	2	1	0		

Anpassad från: Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2018-2029.

BICR = oberoende central granskning, KI = konfidensintervall

LORVIQUA® EFFEKTÖVERSIKT

Tidigare behandling med ALK-TKI

- LORVIQUA har undersökts vid NSCLC i en enarmad, global registreringsstudie i fas 2 på flera center med 100 mg LORVIQUA hos tidigare behandlade patienter med avancerad ALK+ NSCLC (inklusive patienter med hjärnmetastaser)^{1,4}
- Denna studie inkluderade flera kohorter med patienter där tre ingick i den licensierade indikationen för LORVIQUA^{1,4}
- Samprimära resultatmått för studien var ORR* och intrakraniell ORR^{†4}
- LORVIQUA har demonstrerat effekt hos:
 - Tidigare behandlade patienter som får upp till tre ALK TKI:er, inklusive crizotinib och andra generationens ALK-TKI:er (alectinib, brigatinib, ceritinib)⁴
 - Patienter med eller utan metastatisk sjukdom i det centrala nervsystemet (CNS)⁴

	En tidigare icke-crizotinib ALK TKI ^{††} ± CT	Två eller fler ALK TKI:er ± CT
N	28	111
Bekräftad ORR*	42,9 %	39,6 %
95 % KI	24,5–62,8	30,5–49,4
Komplett respons, n (%)	1 (4)	2 (2)
Partiell respons, n (%)	11 (39)	42 (38)
Responsens varaktighet, månader		
Median	5,6	9,9
95 % KI	4,2 – ej uppnådd (Not Reached, NR)	5,7–24,4
Progressionsfri överlevnad, månader		
Median	5,5	6,9
95 % KI	2,9–8,2	5,4–9,5

Tabell 1 Tumörrespons för patienter som tidigare behandlats med en andra generationens ALK-TKI från fas 1/2-studien av LORVIQUA¹

ALK+ NSCLC-status ska fastställas innan behandling med LORVIQUA påbörjas

[†] Definieras som komplett respons eller partiell respons enligt modifierad RECIST version 1.1, vilket tillät upp till fem CNS-målförändringar, som bedömt av oberoende central granskning.

^{††} Alectinib, brigatinib eller ceritinib.

* Definieras som komplett respons eller partiell respons enligt RECIST version 1.1, som bedömt av oberoende central granskning.

KI, konfidensintervall; CT, cytostatikabehandling (chemotherapy); ORR, objektiv tumörrespons (objective response rate).

Startdos²

- Den rekommenderade dosen är 100 mg peroralt en gång dagligen
- Patienter ska ta en missad dos så snart de kommer ihåg att de glömt ta den förutom om det är mindre än fyra timmar till att det är dags för deras nästa dos, i så fall ska den missade dosen inte tas
- Patienter ska inte ta två doser samtidigt för att ta igen missade doser

Dosmodifikation¹

- Alla patienter börjar ta LORVIQUA® med en dos på 100 mg en gång dagligen
- Det kan bli nödvändigt att modifiera dosen om biverkningar utvecklas och kvarstår trots lämpliga åtgärder (se Hantering av biverkningar på sidan 11)
- LORVIQUA finns tillgängligt som tabletter med styrkorna 25 mg och 100 mg
- Om patienten inte kan tolerera dosen på 50 mg ska LORVIQUA avslutas permanent



Figur 1 dosmodifiering av LORVIQUA¹

KONTRAINDIKATIONER, FÖRSIKTIGHET OCH SÄRSKILDA POPULATIONER

Kontraindikationer

Behandling med LORVIQUA® är kontraindicerat om följande föreligger:¹

- Överkänslighet mot LORVIQUA eller mot några av de hjälpämnen som listas i avsnitt 6.1 i produktresumén
- Samtidig användning av starka CYP3A4/5-inducerare (se Interaktioner på sida 9)

Särskilda varningar och försiktighet vid användning¹

Följande har rapporterats hos patienter som får LORVIQUA:



HYPERLIPIDEMI

- Serumkolesterol och triglycerider ska övervakas innan LORVIQUA sätts in, 2, 4 och 8 veckor efter insättning och därefter regelbundet



HYPERTONI

- Blodtrycket ska kontrolleras före insättning av LORVIQUA, efter två veckor och därefter minst en gång i månaden under behandling med LORVIQUA



HYPERGLYKEMI

- Fastande serumglukos ska bedömas före insättning av LORVIQUA och därefter kontrolleras regelbundet enligt nationella riktlinjer



KARDIELLA

- Atrioventrikulärt block (AV-block)
 - Elektrokardiografi (EKG) ska övervakas innan insättning och därefter varje månad, i synnerhet för patienter som har predisponerande tillstånd för kardiella händelser
- Nedsatt vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF)
 - Hos patienter med kardiella riskfaktorer ska hjärtövervakning, inklusive bedömning av LVEF vid baslinjen samt under behandling övervägas



CNS-PÅVERKAN

- Dosmodifiering eller utsättning kan krävas för patienter som utvecklar CNS-påverkan



FÖRHÖJT AMYLAS OCH LIPAS

- Patienter ska övervakas med avseende på förhöjt lipas och amylas innan insättning av LORVIQUA och därefter regelbundet



INTERSTITIELL LUNGSJUKDOM (ILD)/ PNEUMONIT

- Alla patienter som uppvisar förvärrade andningssymtom som tyder på ILD/pneumonit ska omgående utvärderas för ILD/pneumonit



LÄKEMEDELS-INTERAKTIONER

- Läs informationen på sidan 9 i denna guide



FERTILITET

- Manlig fertilitet kan äventyras under behandling med LORVIQUA. Män bör söka råd om effektiva fertilitetsbevarande åtgärder innan behandling
- Det är okänt om LORVIQUA påverkar kvinnlig fertilitet



GRAVIDITET OCH BEFRUKTNING

- Under behandling med LORVIQUA®, och under minst 14 veckor efter den sista dosen, måste manliga patienter med kvinnliga fertila partner använda effektiva preventivmedel, inklusive en kondom och manliga partner med gravida partner måste använda kondom
- Fertila kvinnor ska tillrådas att undvika bli gravida under tiden de får LORVIQUA. En mycket effektiv hormonell preventivmedelsmetod krävs för kvinnliga patienter under behandling med LORVIQUA, eftersom LORVIQUA kan göra hormonella preventivmedel ineffektiva. Om en hormonell preventivmedelsmetod inte går att undvika måste en kondom användas i kombination med den hormonella metoden. Användning av effektivt preventivmedel måste fortsätta under minst 21 dagar efter fullföljd behandling



AMNING

- Det är okänt om LORVIQUA och dess metaboliter utsöndras i mänsklig bröstmjölk. En risk för nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas
- LORVIQUA ska inte användas under amning. Amning ska avbrytas under behandling med LORVIQUA och i 7 dagar efter den sista dosen



LAKTOSINTOLERANS

- Detta läkemedel innehåller laktos som ett hjälpämne
- Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedel



NATRIUM I KOSTEN

- LORVIQUA innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 25 mg eller 100 mg tablett. Patienter som står på en saltfattig kost ska informeras om att denna produkt är i huvudsak "natriumfri"

Särskilda populationer¹



NEDSATT LEVERFUNKTION

- Inga dosjusteringar behövs vid lätt nedsatt leverfunktion
- Ingen information finns tillgänglig om LORVIQUA hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas inte LORVIQUA till patienter med denna grad av nedsatt leverfunktion



ÄLDRE POPULATION

- Ingen dosrekommendation kan ges för patienter ≥ 65 år på grund av begränsade data för denna population



NEDSATT NJURFUNKTION

- Ingen dosminskning krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$)
- En minskad dos av LORVIQUA rekommenderas till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (absolut $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$), t.ex. en startdos på 75 mg tagen peroralt en gång dagligen



PEDIATRISK POPULATION

- Säkerheten och effekten med LORVIQUA hos patienter < 18 år har inte fastställts

VIKTIGA LÄKEMEDELSINTERAKTIONER¹

CYP3A4/5-inducerare

- Plasmakoncentrationer av LORVIQUA® kan minskas vid samtidig användning av starka CYP3A4/5-inducerare
- Ökningar av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) har också observerats vid samtidig användning av LORVIQUA och starka CYP3A4/5-inducerare
- Samtidig användning av LORVIQUA med starka CYP3A4/5-inducerare (t.ex. rifampin) är **kontraindicerad**
- Exempel på CYP3A4/5-inducerare omfattar:
 - rifampicin
 - enzalutamid
 - fenytoin
 - karbamazapin
 - mitotan
 - johannesört

CYP3A4/5-hämmare

- Samtidig användning av starka CYP3A4/5-hämmare kan öka plasmakoncentrationer av LORVIQUA
- Exempel på starka CYP3A4/5-hämmare omfattar:

– itraconazol	– ritonavir
– vorikonazol	– kobicistat
– boceprevir	– posakonazol
– ketokonazol	– troleandomycin
– paritaprevir i kombination med ritonavir och ombitasvir och/eller dasabuvir	– ritonavir i kombination med antingen elvitegravir, indinavir, lopinavir eller tipranavir
- Ett alternativt samtidigt läkemedel med mindre potential att hämma CYP3A4/5 ska övervägas
- Om en stark CYP3A4/5-hämmare måste ges samtidigt ska startdosen med LORVIQUA minskas från 100 mg en gång dagligen till 75 mg en gång dagligen
- Produkter med grapefrukt kan också öka plasmakoncentrationer av LORVIQUA och ska undvikas

CYP3A4/5-substrat

- LORVIQUA är en tidsberoende hämmare och en inducerare till CYP3A4/5 – dess nettoeffekt in vivo är induktion
- Samtidig användning av LORVIQUA och CYP3A4/5-substrat med snävt terapeutiskt index ska undvikas eftersom koncentrationen av dessa läkemedel kan sänkas av LORVIQUA
- Exempel på CYP3A4/5-substrat med snäva terapeutiska index, som ska undvikas, omfattar:

– alfentanil	– pimoqid
– dihydroergotamin	– kinidin
– fentanyl	– sirolimus
– ciklosporin	– takrolimus
– ergotamin	– midazolam
– hormonella preventivmedel	

CHECKLISTA FÖR VÅRDPERSONAL – SAKER ATT GÖRA PÅ KLINIKEN IDAG

Innan en patient sätts in på LORVIQUA®, rekommenderas det att du:

- Genomför undersökningar, inklusive:¹

☐ Serumkolesterol vid baslinjen ☐ Triglycerider ☐ Lipas ☐ Amylas ☐ EKG
☐ LVEF (hos patienter med kardiella riskfaktorer) ☐ Blodtrycksmätning ☐ Serumglukos

- Fråga om:

☐ Graviditet ☐ Amning ☐ Preventivmedel

- Informera kvinnliga patienter i fertil ålder om att de inte får bli gravida när de står på LORVIQUA och att de ska använda effektiva icke-hormonella preventivmedel under hela behandlingen samt under 21 dagar efter den sista dosen
- Informera manliga patienter i fertil ålder om att de måste använda kondomer under hela behandlingen och under minst 14 veckor efter den sista dosen
- Informera manliga patienter med kvinnliga partner som är gravida för närvarande om att de måste använda kondom

- Fråga om:

☐ Psykiatrisk anamnes ☐ Kognitiv funktion vid baslinjen, tal
☐ Oberoende med avseende på ADL-aktiviteter

- Överväg att genomföra ett test av kognitiv funktion vid baslinjen som till exempel Mini-Mental State Examination eller Abbreviated Mental Test Score
- Registrera en korrekt kroppsvikt

Följande kontinuerliga övervakning rekommenderas:¹

- Serumkolesterol och triglycerider vid 2, 4 och 8 veckor efter insättning och därefter regelbundet
- Lipas och amylas ska övervakas regelbundet och när det är kliniskt indicerat
- Ett EKG varje månad rekommenderas, i synnerhet om det föreligger existerande kardiella riskfaktorer
- Regelbunden kardiell övervakning, inklusive LVEF, hos patienter med kardiella riskfaktorer
- Kontroll av blodtrycket två veckor efter insättning av LORVIQUA och därefter minst en gång i månaden under behandling med LORVIQUA
- Fastande serumglukos ska kontrolleras regelbundet enligt nationella riktlinjer

SÄKERHET OCH HANTERING AV BIVERKNINGAR

LORVIQUA® säkerhetsprofil

- Säkerhetsprofilen för LORVIQUA har undersökts hos 476 vuxna patienter med avancerad NSCLC som behandlades med LORVIQUA 100 mg en gång dagligen i en fas 1/2-studie (N=327) och fas 3-studien CROWN (N=149)¹
- De vanligaste biverkningarna var hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, ödem, perifer neuropati, viktökning, kognitiva effekter, trötthet, artralgi, diarré och effekter på sinnesstämmningen¹
- Majoriteten av reaktionerna var lindriga till måttliga och kunde hanteras genom dosminskningar, dosfördröjningar eller sedvanlig medicinsk behandling^{1,6}
- Biverkningar graderas från 1–5 enligt kriterierna Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4. från National Cancer Institute (NCI) Allmän vägledning för klassificering av biverkningar presenteras i tabell 2 nedan. Specifika beskrivningar för svårighetsgraden för vardera biverkning kan återfinnas i den fullständiga texten i NCI CTCAE⁷

CTCAE-GRAD	
1 Lindrig	Lindriga; asymtomatiska eller lindriga symtom; endast kliniska eller diagnostiska observationer; åtgärd är inte indicerad
2 Måttlig	Måttliga; minimal, lokal eller icke-invasiv åtgärd är indicerad; begränsar instrumentellt ADL i förhållande till åldern [†]
3 Svår	Svåra eller medicinskt betydande, men inte omedelbart livshotande; sjukhusinläggning eller förlängning av sjukhusinläggning är indicerad, funktionsnedsättande, begränsar egenvårds-ADL ^{††}
4 Livshotande	Livshotande konsekvenser; akut åtgärd indicerad
5 Dödsfall	Dödsfall relaterat till biverkning. Inte lämplig för alla biverkningar

Tabell 2 NCI CTCAE-gradering⁷

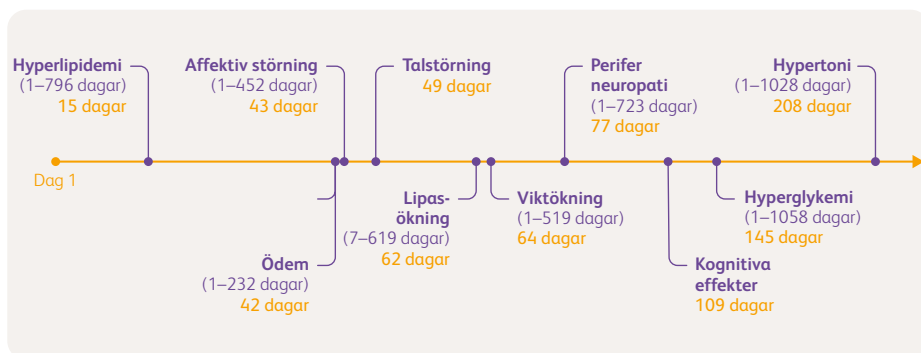
ADL = aktivt dagligt liv

[†] Instrumentellt ADL avser att tillreda måltider, handla mat eller kläder, använda telefonen, hantera pengar osv.

^{††} Egenvårds-ADL avser bad/dusch, på- och avklädning, äta självständigt, använda toaletten, ta läkemedel och att inte vara sängbunden.

Biverkning	Alla grader (%)	Grad 3–4 (%)
Hyperkolesterolemi	81	18
Hypertriglyceridemi	67	19
Ödem	56	3
Perifer neuropati	44	3
Viktökning	31	10
Kognitiva effekter	28	3
Trötthet	27	1
Artralgi	24	1
Diarré	23	2
Effekter på sinnestämning	21	2

Tabell 3 Utvalda biverkningar som upplevts av $\geq 20\%$ av patienter som behandlats med LORVIQUA 100 mg en gång dagligen (N= 476)^{1,10} För fullständig tabell, se www.fass.se



Figur 2 Genomsnittligt tid till när debut av utvalda biverkningar upplevts, om de förekommit, median, (intervall)^{1,6}

Hantering av biverkningar

Följande avsnitt beskriver de vanliga biverkningar som upplevdes vid behandling med LORVIQUA® i fas 1/2-studien samt fas 3-studien CROWN och ger vägledning om hur dessa kan hanteras.^{1,6}

Två viktiga biverkningar att förstå är hyperlipidemi (sida 13) och CNS-påverkan (sida 15).

Hyperlipidemi

Gradering och incidens

- Hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi var bland de vanligast förekommande biverkningarna med LORVIQUA^{1,4,10}

HYPERKOLESTEROLEMI		Incidens hos patienter som behandlas med LORVIQUA (N=476)
Grad	CTCAE-definition	
1 Lindrig	> ULN – 300 mg/dl > ULN – 7,75 mmol/l	63 %
2 Måttlig	> 300–400 mg/dl > 7,75–10,34 mmol/l	
3 Svår	> 400–500 mg/dl > 10,34–12,92 mmol/l	18 %
4 Livshotande	> 500 mg/dl > 12,92 mmol/l	

Tabell 4 Incidens och CTCAE-gradering av hyperkolesterolemi⁹

ULN, Upper limit of normal (Övre normalgräns)

HYPERTRIGLYCERIDEMI		Incidens hos patienter som behandlas med LORVIQUA (N=476)
Grad	CTCAE-definition	
1 Lindrig	150–300 mg/dl 1,71–3,42 mmol/l	48 %
2 Måttlig	> 300–500 mg/dl > 3,42–5,7 mmol/l	
3 Svår	500–1000 mg/dl > 5,7–11,4 mmol/l	19 %
4 Livshotande	> 1000 mg/dl > 11,4 mmol/l	

Tabell 5 Incidens och CTCAE-gradering av hypertriglyceridemi⁹

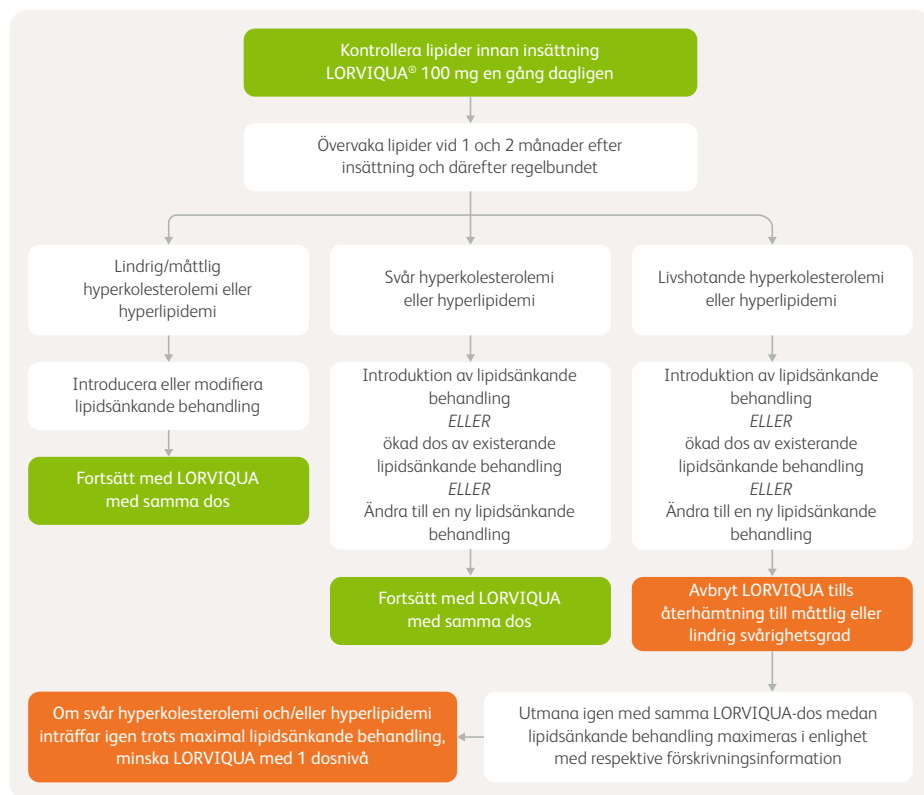
- Hypertriglyceridemi ledde till avbruten behandling och dosminskning hos 4,7 % respektive 1,7 % av patienterna⁶
- Hyperkolesterolemi ledde till avbruten behandling och dosminskning hos 3,4 % respektive 0,7 % av patienterna⁶

HANTERING AV HYPERLIPIDEMI

- Hyperlipidemi kan vanligtvis hanteras med sedvanlig lipidsänkande behandling utan behov av att avbryta behandlingen med LORVIQUA eller att minska dosen^{1,6}
- Så snart som hyperkolesterolemi eller hypertriglyceridemi observeras ska patienten sättas in på lipidsänkande behandling, dvs. en statin^{1,6}
- Pravastatin eller rosuvastatin ska övervägas i första hand eftersom de inte interagerar med de specifika cytokrom P450-enzymerna, som kan interagera med LORVIQUA⁶
- Kontrollera lipider igen efter 1 och 2 månader för att kontrollera förbättring (och sedan regelbundet därefter). Observera att det kan ta upp till 6–8 veckor för lipidnivåerna att stabiliseras efter att ha insatt statinbehandling⁶

- Fibrater eller fiskoljor kan vara effektiva för att sänka triglycerider om behandling utöver statiner krävs⁶

- Ezetimib kan även övervägas om behandling med statiner och fenofibrater är ineffektivt⁶



Figur 3 Hantering av hyperlipidemi^{1,6}

PATIENTUTBILDNING

- Med tanke på den höga incidensen av hyperlipidemi ska patienterna informeras om att de sannolikt kommer behöva lipidsänkande behandling och att de kommer att behöva regelbunden övervakning med blodprover^{1,6}
- Hyperlipidemi är i allmänhet asymtomatiskt och det är därför grundläggande att få patienterna att förstå vikten av följsamhet till lipidsänkande behandling och att genomgå all ytterligare monitorering de erbjuds⁶
- Patienter ska informeras om att hyperlipidemi förknippat med LORVIQUA normalt sett hanteras med läkemedel och/eller dosmodificeringar⁶

CNS-påverkan

Gradering och incidens

Biverkningar	Alla grader (%)	Grad 3–4 (%)
Kognitiva effekter*	28	3
Humörpåverkan*	21	1,5
Talpåverkan*	8	0,6

Tabell 8 Incidens av CNS-påverkan enligt grad^{1,4,10}

- Förändringar av kognitiv funktion, humör och tal samt psykotiska effekter har rapporterats vid behandling med LORVIQUA^{1,6,10}
- De flesta CNS-effekter är lindriga, övergående och återgick till det normala efter dosuppehåll och/eller dosminskning^{1,6,10}
- Permanent utsättning av LORVIQUA rekommenderas vid CNS-påverkan av grad 4^{1,6,9}

HANTERING AV CNS-EFFEKTER

- Om patienten redan har en existerande affektiv störning eller kognitiv sjukdom är det viktigt att övervaka eventuella förändringar i deras humör eller kognition⁶
- Överväg att göra avbrott med LORVIQUA om någon CNS-påverkan av grad 1 utvecklas tills återhämtning till baslinjen sker. LORVIQUA kan sedan sättas in på nytt med samma dos eller en lägre dos om det behövs⁶
- Om en CNS-effekt av grad 2 eller 3 utvecklas, avbryt LORVIQUA tills återhämtning till grad ≤ 1 sker innan en ny utmaning med en minskad dos genomförs⁶
- Sätt ut LORVIQUA permanent om en CNS-händelse av grad 4 inträffar^{1,6}

PATIENTUTBILDNING

- Möjliga effekter på humör, psykis status, tal och kognition ska diskuteras med patienter innan LORVIQUA sätts in⁶
- Patienter ska informeras om att undvika att köra fordon eller använda maskiner tills det är uppenbart att LORVIQUA inte orsakar några biverkningar som kan påverka säkerheten i samband med dessa aktiviteter^{1,6}
- Eftersom patienterna kanske inte själva märker CNS-påverkan ska de tala om för sin familj och/eller andra vårdgivare om risken för förändringar av kognitiv funktion, humör eller tal så att dessa personer kan upptäcka eventuella förändringar som kan representera en biverkningsreaktion⁶

* Klusterterm som omfattar biverkningar som representerar liknande symtom/syndrom.

Ödem

Gradering och incidens

- Biverkningen ödem var en mycket vanlig observation, där 55,7 % av patienterna upplevde någon form av ödem (mestadels perifert ödem)¹

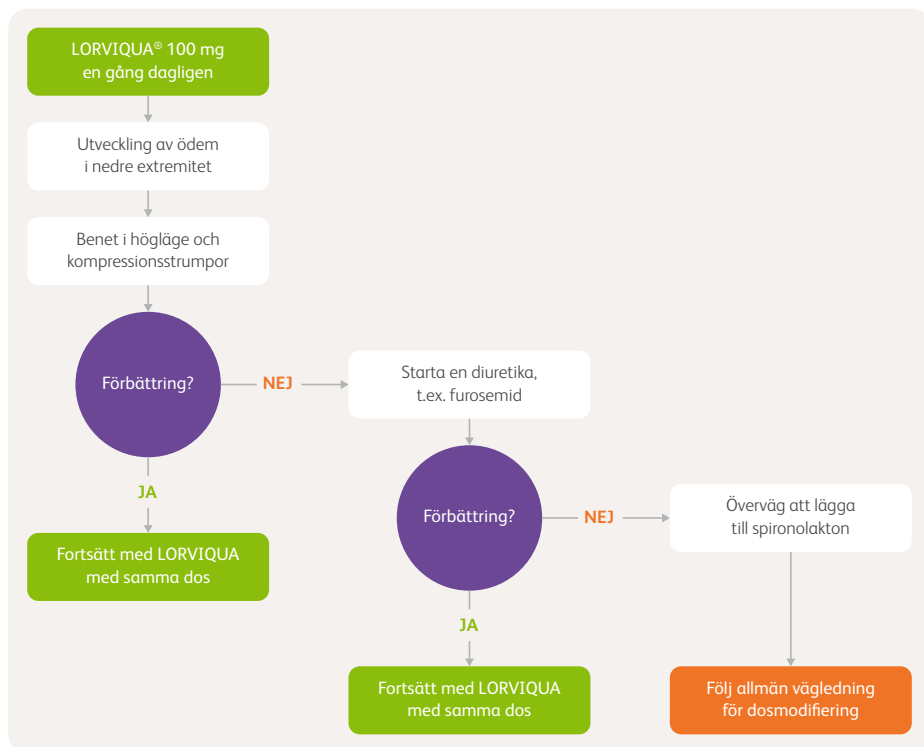
ÖDEM		Incidens hos patienter som behandlades med LORVIQUA® (N=476)
Grad	CTCAE-definition	
1 Lindrig	5–10 % avvikelse i volym mellan extremiteter eller omkrets vid den största synliga skillnaden, svullnad eller döljande av anatomisk arkitektur vid nära inspektion	53 %
2 Måttlig	> 10–30 % avvikelse i volym mellan extremiteter eller omkrets vid den största synliga skillnaden, döljer uppenbart anatomisk arkitektur, förintelse av hudveck, mycket uppenbar	
3 Svår	> 30 % avvikelse i volym mellan extremiteter, grov avvikelse från normal anatomisk kontur, begränsande av egenvårds-ADL	2,7 %
4 Livshotande	Ej tillämpligt	

Tabell 6 Incidens och CTCAE-gradering av ödem¹

- De flesta var av grad 1–2 och 2,7 % av patienterna upplevde svåra (grad 3) ödem¹
- Inga livshotande (grad 4) reaktioner observerades⁶
- Ödem var den vanligaste anledningen till en dosminskning (6,1 %) ^{1,6,10}

HANTERING AV ÖDEM⁶

- Prova konservativa åtgärder som till exempel benet i högläge och kompressionsstrumpor för ödem i nedre extremiteter
- Att sänka salt i kosten och öka mängden motion kan övervägas för låggradigt ödem
- Överväg tillägg av en diuretika som exempelvis furosemid. Spironolakton kan läggas till om gensvaret på furosemid är otillräckligt



Figur 4. Hantering av ödem⁶

PATIENTUTBILDNING⁶

- Det är viktigt att patienterna är medvetna om att ödem är en vanlig biverkning till LORVIQUA

Perifer neuropati

Gradering och incidens

PERIFER NEUROPATI		Incidens hos patienter som behandlas med LORVIQUA (N=476)
Grad	CTCAE-definition	
1 Lindrig	Asymtomatisk, förlust av senreflexer eller parestesier	41 %
2 Måttlig	Måttliga symtom, begränsar instrumentell ADL	
3 Svår	Svåra symtom; begränsar egenvårds-ADL	2,7 %
4 Livshotande	Livshotande konsekvenser; akut åtgärd indicerad	

Tabell 7 Incidens och CTCAE-gradering av perifer neuropati^{1,6,7}

- Biverkningar i form av perifer neuropati var i allmänhet lindriga i svårighetsgrad och reversibla efter dosmodificeringar eller sedvanlig medicinsk behandling^{1,6}
- Perifer neuropati var en av de vanligaste anledningarna till avbruten behandling eller dosminskning^{1,6}

HANTERING AV PERIFER NEUROPATI⁶

- Om perifer neuropati förvärras eller utvecklas efter att ha påbörjat LORVIQUA med dosen 100 mg en gång dagligen kan läkaren bestämma att modifiera doser efter eget godtycke med hjälp av den allmänna vägledningen för dosmodificering i avsnittet Dosering (sida 4)
- Tillägg av vitamin B1 och B6 kan vara fördelaktigt
- Överväg behandling med ett neuropatiskt smärtstillande medel
- Om perifer neuropati förekommer samtidigt som perifert ödem (i synnerhet i de övre extremiteterna) kan behandling med diuretika förbättra både ödemet och symtomen på perifer neuropati

PATIENTUTBILDNING

- Patienter ska informeras om risken för att de kan utveckla skada på perifera nerver vilket kan orsaka svaghet, pirningar, känselbortfall, sveda eller stickningar i händer och fötter⁶
- Deras förmåga att känna smärta kan minskas, vilket innebär att de omedvetet kan skada sina händer och fötter⁸
- De ska därför vara uppmärksamma på hudvård, bära förnuftiga plagg/skor på fötterna (t.ex. bomullsstrumpor och bekväma skor) och säkerställa att de rör sig i en säker miljö⁸
- De kan utveckla eller uppleva en förvärring av karpaltunnelsyndrom. Detta kan hanteras genom att bära en handledsskena nattetid och ta regelbundna pauser från repetitiva aktiviteter som involverar användning av handen⁶

Viktökning

Gradering och incidens

- Viktökning rapporterades som en biverkning hos 31 % av patienterna, varav de flesta fall var lindriga¹
- Rapporter om viktökningar skedde vanligtvis inom två månader efter insättning av behandling⁶
- Ökad aptit rapporterades av en del patienter⁶
- Viktökning graderas enligt CTCAE:⁷
 - Grad 1: 5 % – <10% ökning
 - Grad 2: 10 % – <20%
 - Grad 3: ≥20 % ökning
 - Grad 4: N/A.

HANTERING AV VIKTÖKNING^{1,6}

- Även om det är ovanligt ska dosmodificeringar göras i svårare fall av viktökning

PATIENTUTBILDNING⁶

- Patienter ska informeras om att de kan uppleva en viss grad av viktökning
- Detta kan göra det möjligt för dem att införa livsstilsförändringar som riktar sig mot att motverka eventuell viktökning om de så skulle önska

Gastrointestinala effekter

Gradering och incidens

- Förstopning och diarré inträffade hos 17,4 % respektive 22,9 % av patienterna och fallen var övervägande lindriga¹

HANTERING AV GASTROINTESTINALA EFFEKTER

- Dosmodificeringar kan i sällsynta fall krävas för gastrointestinala biverkningar⁶
- Allmän vägledning om dosmodificering kan följas i svårare fall^{1,6}
- Förstopning och diarré kan vanligtvis hanteras med sedvanlig medicinsk behandling⁶

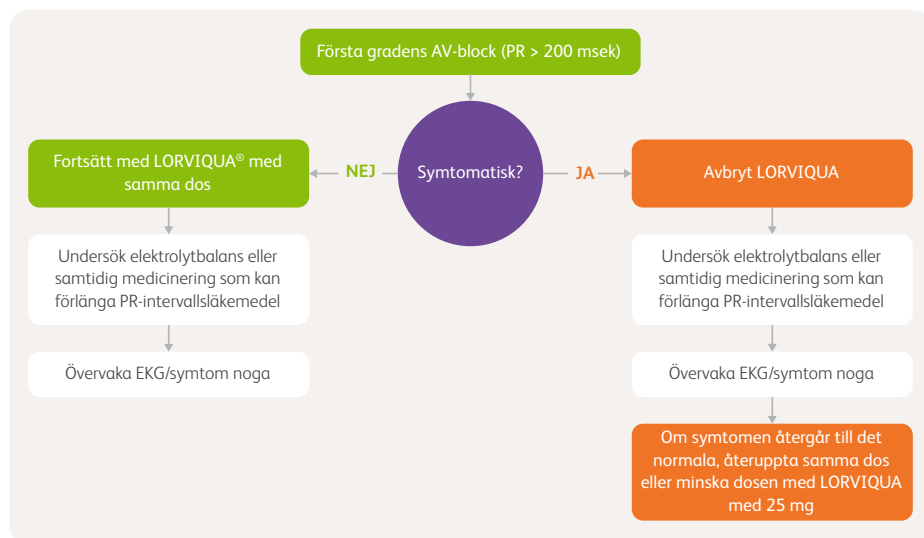
AV-block och andra EKG-fynd

Gradering och incidens

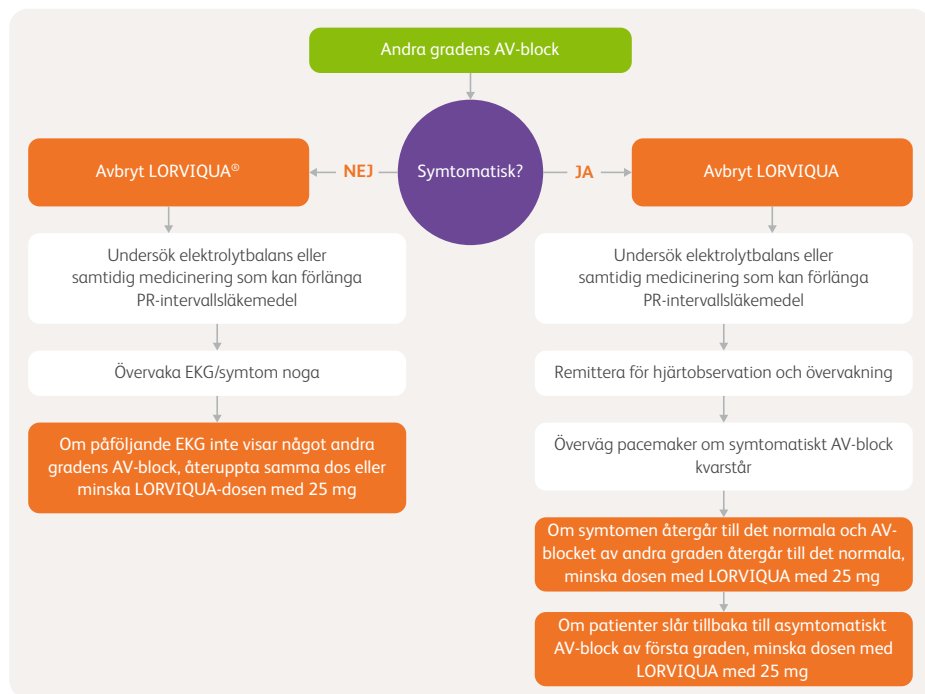
- I fas 1/2-studien inkluderade de EKG-förändringar som observerades asymtomatiska grad 1-hjärtblock (2 patienter; 0,7%), komplett hjärtblock (1 patient; 0,3%) och QT-förlängning (19 patienter; 6,4%)⁶
 - QT-förlängningen var mestadels lindrig
- Det kompletta AV-blocket observerades hos en patient med ett redan existerande grad 2-AV-block och ledde till tillfälligt avbrott av behandlingen⁶

HANTERING AV AV-BLOCK OCH ANDRA EKG-FYND^{1,6}

- Se flödesscheman nedan för hantering av första och andra gradens hjärtblock och komplett hjärtblock
- För patienter med redan existerande PR-förlängning ska EKG-övervakning genomföras under behandlingen



Figur 5 Hantering av första gradens hjärtblock^{1,6}

Figur 6 Hantering av andra gradens hjärtblock^{1,6}Figur 7 Hantering av komplett hjärtblock^{1,6}

PATIENTUTBILDNING^{1,6}

- Patienter ska informeras om de möjliga riskerna för AV-block och rådas att ta kontakt med sin vårdgivare omedelbart om de upplever någon ny bröstsmärta eller nytt obehag i bröstet, förändringar i hjärtrytmen, hjärtklappning, yrsel, svimningskänsla eller svimning eller förändringar eller ny användning av hjärt- eller blodtrycksläkemedel
- Innan de påbörjar behandling ska patienter informeras om de möjliga riskerna för hjärtblock och rådas att söka vård omedelbart om de får någon ny bröstsmärta eller nytt obehag i bröstet, hjärtklappning, yrsel, svimningskänsla eller svimmar

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

Gradering och incidens⁴

- I fas 2-studien inträffade ILD hos en patient (0,4%). Denna var av grad 4⁴
- I fas 3-studien CROWN inträffade ILD hos två patienter (1%). Dessa var milda till måttliga⁹

HANTERING AV INTERSTITIELL LUNGSJUKDOM¹

- Alla patienter som uppvisar nya eller förvärrade andningssymtom som påvisar ILD/pneumonit (t.ex. dyspné, hosta och feber) ska omgående utvärderas för ILD/pneumonit
- Avbryt LORVIQUA[®] tills symtomen återgått till vad de var vid baslinjen och överväg att sätta in kortikosteroidbehandling
- Om symtomen återgår till det normala, återuppta behandling på en minskad dosnivå
- Avbryt permanent om ILD återkommer eller inte återgår till det normala efter 6 veckor med avbruten behandling och steroidbehandling
- Behandling med LORVIQUA ska sättas ut permanent ifall ILD grad 3–4 inträffar

Ökning av lipas

Gradering och incidens¹

ÖKNING AV LIPAS		Incidens hos patienter som behandlas med LORVIQUA (N=476)
Grad	CTCAE-definition	
1 Lindrig	> ULN–1,5 x ULN	5,5 %
2 Måttlig	> 1,5–2,0 x ULN	
3 Svår	> 2,0–5,0 x ULN	6,9 %
4 Livshotande	> 5,0 x ULN	

Tabell 9 Gradering och incidens av förhöjt lipas rapporterat i den samlade analysen av fas 1/2-studien¹

- Förhöjt lipas observerades som en biverkning hos 12,4 %¹
- Lipasförändringar inträffade i allmänhet inom två månader efter insättning av behandling med LORVIQUA⁶
- Pankreatit var sällsynt och observerades hos en patient i fas 1/2-studien⁴

HANTERING AV FÖRHÖJT LIPAS¹

- Lipas och amylas ska kontrolleras innan insättning av LORVIQUA och regelbundet därefter¹
- Dosmodifiering ska följas för förhöjt lipas av grad ≥ 3

Hyperglykemi

Gradering och incidens¹

- Biverkningar i form av hyperglykemi rapporterades hos 9,2 % av patienterna
- Dessa biverkningar var lindriga eller måttliga hos 6,1 % av patienterna

HANTERING AV HYPERGLYKEMI¹

- Hyperglykemin hanteras enligt rådande riktlinjer och klinisk praxis
- Vid hyperglykemi av grad 3 eller 4 (=ihållande hyperglykemi över 250 mg/dl trots optimal anti-hyperglykemisk behandling), gör uppehåll med LORVIQUA tills hyperglykemin är adekvat kontrollerad och återuppta sedan behandlingen med LORVIQUA med nästa lägre dos
- Om adekvat hyperglykemisk kontroll inte kan uppnås med optimal medicinsk behandling ska LORVIQUA sättas ut permanent

Hypertoni

Gradering och incidens¹

- Biverkningar i form av hypertoni rapporterades hos 13% av patienterna
- Dessa biverkningar var lindriga eller måttliga hos 6,9 % av patienterna, och krävde ingen åtgärd

HYPERTONI		
Grad	CTCAE-definition	Intervention
3	SBT högre än eller lika med 160 mmHg eller DBT högre än eller lika med 100 mmHg; medicinsk intervention indicerad; mer än ett blodtryckssänkande läkemedel eller mer intensiv behandling än tidigare indicerat.	Gör uppehåll med LORVIQUA tills hypertonin har återgått till grad 1 eller lägre (SBT lägre än 140 mmHg och DBT lägre än 90 mmHg) och återuppta sedan behandlingen med LORVIQUA i samma dos. Om hypertoni av grad 3 återkommer, gör uppehåll med LORVIQUA tills hypertonin har återgått till grad 1 eller lägre och återuppta sedan behandlingen med sänkt dos. Om adekvat kontroll av hypertonin inte kan uppnås med optimal medicinsk behandling ska LORVIQUA sättas ut permanent.
4	Livshotande följder, omedelbar intervention indicerad.	Gör uppehåll med LORVIQUA tills hypertonin har återgått till grad 1 eller lägre, och återuppta sedan behandlingen med sänkt dos eller sätt ut LORVIQUA permanent. Om hypertoni av grad 4 återkommer ska LORVIQUA sättas ut permanent.

REFERENSER

1. LORVIQUA Produktresumé, www.fass.se
2. LORVIQUA Bipacksedel, www.fass.se
3. Johnson TW, et al. Discovery of (10R)-7-Amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4- (metheno) pyrazolo[4,3-h][2,5,11]- benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem* 2014;57:4720–44.
4. Solomon B, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1654–67.
5. NIH ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970865>
Last Accessed: Feb 2022.
6. Bauer TM, et al. Clinical management of adverse events associated with lorlatinib. *The Oncologist*. 2019 Mar 19. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0380 [Epub ahead of print].
7. NCI CTCAE grading. Available at: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf Last Accessed: Feb 2022.
8. American Cancer Society – What is peripheral neuropathy. Available at: <https://www.cancer.org/latest-news/what-is-peripheral-neuropathy.html>
Last Accessed: Feb 2022.
9. Supplement to: Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al; CROWN Trial Investigators. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2018-2029.
10. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al; CROWN Trial Investigators. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2018-2029.

LORVIQUA® (lorlatinib), L01ED05, filmdragerad tablett, 25 mg, 100mg, Rx, (F). **Indikation:** Som monoterapi avsett för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare inte behandlats med ALK-hämmare, och som monoterapi av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC vars sjukdom har progredierat efter: alektinib eller ceritinib som första behandling med ALK-tyrosinkinashämmare (TKI) eller krizotinib och minst en annan ALK TKI. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot lorlatinib eller något hjälpämne, samtidig användning av starka CYP3A4/5-inducerare. **Varningar och försiktighet:** Hyperlipidemi, effekter på centrala nervsystemet, atrioventrikulärt block, nedsatt vänsterkammarejektionsfraktion, förhöjt lipas och amylas, interstitiell lungsjukdom/pneumonit, hypertoni och hyperglykemi har förekommit hos patienter som får lorlatinib. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. **Övrig information:** Begränsad subvention: Subventioneras som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfom-kinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars sjukdom har progredierat efter: alektinib eller ceritinib som första behandling med ALK-tyrosinkinashämmare (TKI) eller krizotinib och minst en annan ALK TKI. **Datum för översyn av produktresumén: 01/2022.** För prisuppgifter och ytterligare information, se www.fass.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

