

Vigtig information om risikominimering

vedr. ILD/pneumonitis ved
behandling med ENHERTU®
(trastuzumab deruxtecan)

Vejledning til sundhedspersoner

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

Denne vejledning til sundhedspersoner

- ▶ udleveres til sundhedspersoner, så de kan læse den, før de ordinerer og administrerer ENHERTU®.
- ▶ er et vigtigt redskab til at sikre tidlig opdagelse og diagnosticering af ILD/pneumonitis til muliggørelse af hurtig og passende behandling og minimering af alvorlige udfald.
- ▶ er en påmindelse om at udlevere et Patientkort til alle patienter, der får behandling med ENHERTU® for første gang, eller hvis du bliver bedt om en ny kopi.

Ikke alle mulige bivirkninger er anført i denne vejledning. Læs venligst produktresumeeet for ENHERTU® for fuldstændige oplysninger, herunder om Dosering og Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Hvad er ENHERTU®?

ENHERTU® er et HER2-målet antistof og et topoisomerasehæmmer-konjugat indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-positiv brystcancer, som har fået to eller flere tidligere anti-HER2-baserede behandlinger.

Hvad er interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis?

ILD er en bred terminologi for en gruppe diffuse, parenkymale lungesygdomme, der viser sig som nonspecifik hoste, feber og stakåndethed (dyspnø), herunder pneumonitis og idiopatisk lungefibrose (ukendt oprindelse).

Risiko for ILD/pneumonitis med ENHERTU®

Interstitiel lungesygdom (ILD) og pneumonitis, herunder dødelige tilfælde, er blevet indberettet med ENHERTU®. I kliniske studier (n = 234) indtræffer der Komité bedømt ILD hos 15,0 % af patienterne. De fleste tilfælde var enten grad 1 (3,0 %), grad 2 (8,5 %) eller grad 3 (0,4 %). Grad 5-hændelser opstod hos 3,0 % af patienterne. Der var ingen grad 4-hændelse¹. Mediantiden til første debut var 5,5 måneder (interval: 1,2 til 20,8).

Identifikation og minimering af ILD/pneumonitis

Tidlig diagnose og passende behandling af hændelser med ILD/pneumonitis er afgørende for at minimere alvorlige udfald. Patienterne skal overvåges nøje, og der skal påbegyndes behandling ved den første mistanke om ILD/pneumonitis (f.eks. hoste, stakåndethed, feber eller andre nye eller forværrede vejrtrækningsproblemer).

Undersøgelse for mistænkt ILD/pneumonitis

Al evidens for ILD/pneumonitis skal straks undersøges og behandles med det mål at undertrykke inflammation og forhindre irreversibel fibrose med potentielt dødeligt udfald.

Ved mistanke om ILD/pneumonitis^{2,3}

- ▶ Overvej yderligere evalueringer, som kan omfatte:
 - Radiografisk billeddannelse (f.eks. højopløsnings-CT)
 - Konsultation hos lungespecialist (infektionssygdomskonsultation, hvis klinisk indiceret)
 - Bronkoskopi og bronkoalveolær lavage, hvis klinisk indiceret og muligt
 - Lungefunktionsprøver og pulsoximetri (SpO₂)
 - Kliniske laboratorieprøver
 - Arterielle blodgasser, hvis klinisk indiceret
 - Bloddyrkning, måling af antal blodlegemer, differentialtælling af hvide blodlegemer, CRP, markører forbundet med interstitiel pneumoni (KL-6, SP-A, SP-D)
- ▶ Diagnosticering af ILD kræver udelukkelse af andre årsager. Hvis det bekræftes, at den uønskede hændelse har en anden ætiologi end ILD/pneumonitis relateret til ENHERTU[®], skal rutinemæssig klinisk praksis følges.
- ▶ Hvis der ikke kan identificeres en anden ætiologi for den uønskede hændelse, og den kan være relateret til ENHERTU[®], skal behandlingsvejledningen for ILD/pneumonitis følges som beskrevet i punktet 'Vejledning i behandling af mistænkt ILD/pneumonitis relateret til ENHERTU[®]'.

Generelle risikofaktorer forbundet med ILD/pneumonitis relateret til andre lægemidler

Den præcise mekanisme, hvorved ENHERTU[®] kan forårsage ILD, er endnu ikke kendt.⁴

Generelle risikofaktorer for udvikling af lægemiddelinduceret ILD varierer i henhold til sygdommen, lægemidlet og den population, der vurderes, og omfatter følgende.^{5,6,7}

- ▶ **Patientanamnese med ILD eller lungesygdom:** eksisterende lungesygdom og nedsat lungefunktion er vigtige risikofaktorer for lægemiddelinduceret ILD^{8,9,10,11}
- ▶ **Dårligt helbred generelt:** inden for onkologi kan dårlig præstationsstatus eller metastatisk sygdom øge risikoen for lægemiddelinduceret ILD¹²
- ▶ **Rygestatus:** rygere har en øget risiko for lægemiddelinduceret ILD¹⁰
- ▶ **Fremskreden alder:** ældre, især personer over 60 år, kan have en signifikant højere risiko for lægemiddelinduceret ILD^{9,10,11}
- ▶ **Etnicitet:** Japanske eller afroamerikanske patienter kan have en øget risiko for lægemiddelinduceret ILD^{9,13}
- ▶ **Mænd:** mænd kan have en øget risiko for lægemiddelinduceret ILD^{10,11}
- ▶ **Tidligere behandling:** tidligere kemoterapi, behandling med flere kemoterapiprogrammer, strålebehandling af thorax og kombinationsbehandling med flere stoffer rettet mod molekyllære mål med eller uden cytotoxiske stoffer kan øge patientens risiko for lægemiddelinduceret ILD^{9,10,12}

Vejledning i behandling af mistænkt ILD/pneumonitis relateret til ENHERTU®:

CTCAE grad	Beskrivelse	Behandlingsmodifikation
Grad 1	Asymptomatisk, kun kliniske eller diagnostiske observationer, intervention ikke indiceret	<p>Afbryd ENHERTU®, indtil hændelsen er bedret til grad 0, dernæst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvis normalisering i løbet af 28 dage eller mindre fra debutdatoen, opretholdes dosis. • Hvis normalisering i løbet af mere end 28 dage fra debutdatoen, nedsættes dosis ét niveau (f.eks. første dosisreduktion: 4,4 mg/kg). • Overvej kortikosteroidbehandling, så snart der er mistanke om ILD/pneumonitis. (f.eks. $\geq 0,5$ mg/kg/dag prednisolon eller tilsvarende).
Grad 2	Symptomatisk, medicinsk intervention er indiceret, begrænser vigtige aktiviteter i dagligdagen	<p>Seponer ENHERTU® permanent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Påbegynd straks kortikosteroidbehandling (f.eks. ≥ 1 mg/kg/dag prednisolon eller tilsvarende), så snart der er mistanke om ILD/pneumonitis, i mindst 14 dage, eller indtil fuldstændig normalisering af kliniske symptomer og fund ved computertomografiscanning (CT-scanning) af thorax. • Derefter trappes der gradvist ned i mindst 4 uger.
Grad 3	Svære symptomer, der begrænser evnen til at klare sig selv aktiviteter i dagligdagen, ilt indiceret	
Grad 4	Livstruende nedsat respiratorisk funktion, akut intervention indiceret (f.eks. trakeotomi eller intubering)	
Grad 5	Død	

Klassificeringen er baseret på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)¹

Samtaleemner ved patientens besøg (det første eller de efterfølgende)

Ved det første besøg (før ENHERTU® ordineres):

- ▶ Informer patienten om, at han/hun kan opleve alvorlige og potentielt dødelige bivirkninger i form af lungeproblemer.
- ▶ Kontroller, om patienten har en anamnese med ILD/pneumonitis eller en anamnese med lungekomorbiditeter, tidligere kortikosteroidbehandling.
- ▶ Kontroller for tegn og symptomer på lungeproblemer.
- ▶ Informer patienten om, at tidlig diagnose og passende behandling af hændelser med ILD/pneumonitis er afgørende for at minimere alvorlige udfald.
- ▶ Instruer patienten i straks at kontakte dig, hvis han/hun oplever selv lette tegn eller symptomer (f.eks. hoste, dyspnø, feber og/eller nye eller forværrede vejrtrækningsproblemer), da nogle hændelser hurtigt kan forværres, hvis de ikke behandles.
- ▶ Instruer patienten i ikke at behandle sine egne symptomer.
- ▶ Udlever et Patientkort til patienten, og diskuter behandlingen med patienten, før behandling med ENHERTU® startes.
- ▶ Udfyld Patientkortet, og mind patienten om altid at have det på sig.

Ved alle besøg:

- ▶ Kontroller for tegn og symptomer på lungeproblemer.
- ▶ Husk patienten på, at tidlig diagnose og passende behandling af lungeproblemer er afgørende for at minimere livstruende komplikationer.
- ▶ Husk patienten på vigtigheden af at møde op til de planlagte besøg.

Evt. spørgsmål, du kan stille patienten, som en hjælp til tidlig identifikation af ILD/pneumonitis:

- ▶ Har du haft hoste for nylig? Er det en tør hoste?
- ▶ Har du oplevet stakåndethed, især under eller efter fysisk aktivitet?
- ▶ Har du oplevet nye åndedræts- eller vejrtrækningsproblemer?
- ▶ Hvis du allerede har vejrtrækningsproblemer, er de så blevet værre?
- ▶ Har du haft feber?
- ▶ Har du følt dig træt?
- ▶ Ryger du, eller bruger du e-cigaretter?

Indberetning af formodede bivirkninger

- ▶ **Indberet venligst formodede bivirkninger til**
www.meldenbivirkning.dk

Litteratur

1. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Publiceret 14. juni 2010. **2.** Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al; Japanese Respiratory Society Committee. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Invest.* 2013;51(4):260-277. **3.** Modi S et al. *N Engl J Med.* 2020; 382:610-621. doi:10.1056/NEJMoa1914510. **4.** Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097-5108. **5.** Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018;7(10). **6.** Yonemori K, Hirakawa A, Kawachi A, et al. Drug induced interstitial lung disease in oncology phase I trials. *Cancer Sci.* 2016;107(12):1830-1836. **7.** Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012;6:63-74. **8.** Sakurada T, Kakiuchi S, Tajima S, et al. Characteristics of and risk factors for interstitial lung disease induced by chemotherapy for lung cancer. *Ann Pharmacother.* 2015;49(4):398-404. **9.** Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Markl B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012;6:63-74. **10.** Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018;2016;7(10):pii:E365. **11.** Osawa M, Kudoh S, Sakai F, et al. Clinical features and risk factors of panitumumab induced interstitial lung disease: a postmarketing all-case surveillance study. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(6):1063-1071. **12.** Yonemori K, Hirakawa A, Kawachi A, et al. Drug induced interstitial lung disease in oncology phase I trials. *Cancer Sci.* 2016;107(12):1830-1836. **13.** Vansteenkiste J. Nivolumab for NSCLC in Japanese patients: similar benefits, but beware of pneumonitis. *ESMO Open.* 2017;2(suppl 1):e000119.