

Tärkeää tietoa
interstitiaalisen
keuhkosairauden
(ILD) / pneumoniitin
riskin pienentämisestä
ENHERTU®-hoidon
(trastutumabi-
derukstekaani)
aikana

Terveydenhuollon ammattilaisen opas

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista Fimealle: [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi). Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

Tämä terveydenhuollon ammattilaisen opas

- ▶ toimitetaan terveydenhuollon ammattilaisille luettavaksi ennen ENHERTU®-valmisteen määräämistä ja antoa
- ▶ on tärkeä työkalu, jolla varmistetaan, että ILD/pneumoniitti tunnistetaan ja diagnosoidaan ajoissa sekä hoidetaan ripeästi ja asianmukaisesti, jotta vakavilta seurauksilta vältytään
- ▶ muistuttaa potilaskortin antamisesta kaikille potilaille, jotka saavat ENHERTU®-hoitoa ensimmäistä kertaa tai uutta kappaletta pyydettyään.

Tässä oppaassa ei luetella kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia. Lue ENHERTU®-valmisteyhteenvedosta täydelliset tiedot annostuksesta, varoituksista ja varotoimista.

Mitä ENHERTU® on?

ENHERTU® on HER2-reseptoriin kohdistuvan vasta-aineen ja topoisomeraasin estäjän konjugaatti, joka on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on leikkaukshoitoon soveltumaton tai metastasoitunut HER2-positiivinen rintasyöpä ja jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2-pohjaista hoitoa.

Mikä on interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) / pneumoniitti?

ILD on kattotermi ryhmälle monimuotoisia parenkymaalisia keuhkosairauksia, jotka ilmenevät epäspesifisenä yskänä, kuumeena ja hengenahdistuksena (dyspnea). Tällaisia sairauksia ovat esimerkiksi pneumoniitti ja idiopaattinen (tuntemattomasta syystä johtuva) keuhkofibroosi.

ILD:n/pneumoniitin riski ENHERTU®-hoidon yhteydessä²

Interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) ja pneumoniittia on raportoitu ENHERTU®-hoidon yhteydessä. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Kliinisissä tutkimuksissa (n = 234) ILD:tä ilmeni 15,0 %:lla potilaista. Useimmat tapaukset olivat asteen 1 (3,0 %), asteen 2 (8,5 %) tai asteen 3 (0,4 %) tapahtumia. Asteen 5 tapahtumia ilmeni 3,0 %:lla potilaista. Asteen 4 tapahtumia ei todettu.¹ Mediaaniaika ensimmäiseen esiintymään oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli: 1,2–20,8).

ILD:n/pneumoniitin tunnistaminen ja riskin pienentäminen

ILD-/pneumoniittitapahtumat on diagnosoitava ajoissa ja hoidettava asianmukaisesti vakavien seurausten välttämiseksi. Potilaiden vointia on seurattava tiiviisti ja hoito on aloitettava välittömästi, jos ILD:tä/pneumoniittia epäillään (oireita voivat olla esim. yskä, hengenahdistus, kuume tai muut uudet tai pahenevat hengitysvaikeudet).

ILD-/pneumoniittiepäilyn selvittely

Kaikki ILD:n/pneumoniitin merkit on tutkittava viipymättä. Hoidolla tulee pyrkiä hillitsemään tulehdusta ja ehkäisemään pysyvä ja mahdollisesti kuolemaan johtava fibroosi.

Jos ILD:tä/pneumoniittia epäillään^{3,4}

- ▶ Harkitse lisätutkimuksia, joita voivat olla esimerkiksi
 - röntgentutkimukset (esim. korkean resoluution TT)
 - keuhkolääkärin konsultointi (infektiosairauksien erikoislääkärin konsultointi kliinisen tarpeen mukaan)
 - bronkoskopia ja bronkoalveolaarinen huuhtelu, mikäli se on kliinisesti tarpeellista ja mahdollista toteuttaa
 - keuhkojen toimintakokeet ja pulssioksimetria (SpO₂)
 - kliiniset laboratorioskokeet
 - valtimoverikaasuanalyysi, mikäli se on kliinisesti tarpeellista
 - veriviljely, verisoluarvot, valkosolujen erittelylaskenta, CRP, interstiaalisen keuhkokuumeen merkkiaineet (KL-6, SP-A, SP-D).
- ▶ ILD diagnosoidaan sulkemalla pois muut mahdolliset aiheuttajat. Jos haittatapahtuman aiheuttajaksi vahvistuu jokin muu kuin ENHERTU®-hoitoon liittyvä ILD/pneumoniitti, noudatetaan tavanomaisia kliinisiä käytäntöjä.
- ▶ Jos haittatapahtumalle ei löydy muuta aiheuttajaa ja se voi mahdollisesti liittyä ENHERTU®-hoitoon, noudatetaan ILD:n/pneumoniitin hoito-ohjeita, jotka on kuvattu kohdassa ”ENHERTU®-hoitoon liittyvän ILD-/pneumoniittiepäilyn hoito-ohjeet”.

Muihin lääkkeisiin ja ILD:hen/pneumoniittiin liittyvät yleiset riskitekijät

Tarkkoja mekanismeja, joiden kautta ENHERTU® voi aiheuttaa ILD:tä, ei vielä tunneta⁵.

Lääkeaineen aiheuttaman ILD:n kehittymisen yleiset riskitekijät riippuvat sairaudesta, lääkkeestä ja potilasryhmästä, ja niitä ovat esimerkiksi seuraavat^{6,7,8}.

- ▶ **Aiempi ILD tai keuhkosairaus:** olemassa oleva keuhkosairaus ja heikentynyt keuhkojen toiminta ovat lääkeaineen aiheuttaman ILD:n tärkeitä riskitekijöitä^{6,8,9,10}
- ▶ **Heikko yleiskunto:** syöpätautien kohdalla heikko toimintakyky tai metastasoitunut tauti voivat suurentaa lääkeaineen aiheuttaman ILD:n riskiä⁷
- ▶ **Tupakointi:** tupakointi suurentaa lääkeaineen aiheuttaman ILD:n riskiä⁶
- ▶ **Korkea ikä:** lääkeaineen aiheuttaman ILD:n riski voi olla merkittävästi suurentunut iäkkäillä, etenkin yli 60-vuotiailla potilailla^{6,8,10}
- ▶ **Etninen tausta:** lääkeaineen aiheuttaman ILD:n riski voi olla suurentunut japanilaisilla ja afroamerikkalaisilla potilailla^{8,11}
- ▶ **Miessukupuoli:** lääkeaineen aiheuttaman ILD:n riski voi olla suurentunut miehillä^{6,10}
- ▶ **Aiemmat hoidot:** lääkeaineen aiheuttaman ILD:n riski voi olla suurentunut, jos potilas on aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa, useita solunsalpaajahoitoja, rintakehän alueen sädehoitoa tai yhdistelmähoitoa useilla molekulaarisilla täsmälääkkeillä joko sytotoksisten lääkkeiden kanssa tai ilman niitä^{6,7,8}.

ENHERTU®-hoitoon liittyvänILD-/pneumoniittiepäilyn hoito-ohjeet:

CTCAE-aste	Kuvaus	Hoidon muutos
Aste 1	Oireeton; vain kliinisiä tai diagnostisia havaintoja; interventio ei ole tarpeen	<p>Keskeytä ENHERTU®-hoito, kunnes haittavaikutus paranee asteeseen 0, ja sen jälkeen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jos haittavaikutus on parantunut 28 vuorokauden sisällä hoidon aloittamisesta tai aiemmin, pidä annos samana • jos haittavaikutus on parantunut yli 28 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta, annosta on pienennettävä yhdellä tasolla (esim. ensimmäinen pienennetty annos: 4,4 mg/kg). • Harkitse kortikosteroidihoitoa heti, kunILD:tä/pneumoniittia epäillään (esim. $\geq 0,5$ mg/kg/vrk prednisolonia tai vastaavaa).
Aste 2	Oireellinen; lääketieteellinen interventio on tarpeen; rajoittaa välineellisiä päivittäistoimintoja	<p>Lopeta ENHERTU®-hoito pysyvästi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aloita kortikosteroidihoito (esim. ≥ 1 mg/kg/vrk prednisolonia tai vastaavaa) heti, kunILD:tä/pneumoniittia epäillään, ja jatka sitä vähintään 14 vuorokautta tai kunnes kliiniset oireet ja rintakehän TT-kuvausten löydökset ovat normalisoituneet täysin.
Aste 3	Vaikeita oireita; rajoittaa henkilökohtaisia päivittäistoimia; lisähappi on tarpeen	<ul style="list-style-type: none"> • Sen jälkeen annostusta on pienennettävä asteittain vähintään 4 viikon kuluessa.
Aste 4	Henkeä uhkaava hengitystoimintojen heikentyminen; kiireellinen interventio on tarpeen (esim. trakeotomia tai intubointi)	
Aste 5	Kuolema	

Vaikeusasteet ovat National Cancer Institute (NCI) -laitoksen haittavaikutusten yleisten termikriteerien (CTCAE) mukaisia¹

Keskustelunaiheita potilaan vastaanottokäynnille (ensimmäiselle tai myöhemmille)

Ensimmäisellä käynnillä (ennen ENHERTU®-valmisteen määräämistä):

- ▶ Kerro potilaalle, että haittavaikutuksena voi esiintyä vakavia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia keuhko-ongelmia.
- ▶ Tarkista, onko potilaalla ollut aiemmin ILD/pneumoniitti tai muita keuhkosairauksia, ja onko potilasta hoidettu aiemmin kortikosteroideilla.
- ▶ Tutki potilas keuhko-ongelmiin viittaavien merkkien ja oireiden varalta.
- ▶ Kerro potilaalle, että ILD-/pneumoniittitapahtumat on diagnosoitava ajoissa ja hoidettava asianmukaisesti vakavien seurausten välttämiseksi.
- ▶ Kehota potilasta ottamaan välittömästi yhteyttä sinuun, jos hänelle kehittyy lieviäkin merkkejä tai oireita (esim. yskää, hengenahdistusta, kuumetta ja/tai mitä tahansa uusia tai pahenevia hengitystieoireita), sillä jotkin tapahtumat voivat hoitamattomina pahentua nopeasti.
- ▶ Kerro potilaalle, että oireita ei pidä yrittää hoitaa itse.
- ▶ Anna potilaalle potilaskortti ja keskustele ENHERTU®-hoidosta hänen kanssaan ennen hoidon aloittamista.
- ▶ Täytä potilaskortti ja muistuta potilasta pitämään se aina mukana.

Kaikilla käynneillä:

- ▶ Tutki potilas keuhko-ongelmiin viittaavien merkkien ja oireiden varalta.
- ▶ Muistuta potilasta siitä, että keuhko-ongelmat on diagnosoitava ajoissa ja hoidettava asianmukaisesti henkeä uhkaavien komplikaatioiden välttämiseksi.
- ▶ Muistuta potilasta siitä, että sovituille käynneille tuleminen on tärkeää.

Kysymyksiä, joita potilaalle voi esittää ILD:n/pneumoniitin varhaisvaiheen diagnosoinnin helpottamiseksi:

- ▶ Onko sinulla ollut viime aikoina yskää? Onko se kuivaa yskää?
- ▶ Onko sinulla ollut hengenahdistusta etenkin liikunnan aikana tai sen jälkeen?
- ▶ Onko sinulla esiintynyt mitään uusia hengitysvaikeuksia tai hengitystieongelmia?
- ▶ Jos sinulla on ollut hengitystieongelmia jo ennestään, ovatko ne pahentuneet?
- ▶ Onko sinulla ollut kuumetta?
- ▶ Oletko tuntenut olosi väsyneeksi?
- ▶ Tupakoitko tai käytätkö sähkötupakkaa?

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

- **Ilmoita epäillyistä haittavaikutuksista: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA; www.fimea.fi; FIMEA.EV@fimea.fi**
- TBND-PharmacovigilanceNordics@daiichi-sankyo.eu**

Viitteet

1. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Published June 14, 2010. **2.** EU SmPC, section 4.8 – Description of selected adverse reactions. **3.** 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. **4.** Modi S et al. *N Engl J Med.* 2020; 382:610-621. doi:10.1056/NEJMoa1914510. **5.** 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. **6.** Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018;7(10). **7.** 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. **8.** Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012;6:63-74. **9.** 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. **10.** 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. **11.** Vansteenkiste J. Nivolumab for NSCLC in Japanese patients: similar benefits, but beware of pneumonitis. *ESMO Open.* 2017;2(suppl 1):e000119.