

**Viktig
risikominimerings-
informasjon**

om ILD/pneumonitt ved
behandling med ENHERTU®
(trastuzumabderukstekan)

▼ **ENHERTU®** (trastuzumabderukstekan)

Veiledning for helsepersonell

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.



Denne veiledningen for helsepersonell

- ▶ gis til helsepersonell og må leses før forskrivning og administrering av ENHERTU®.
- ▶ er et viktig verktøy for å sikre tidlig påvisning og diagnostisering av ILD/pneumonitt, for å oppnå rask og riktig behandling og minimere alvorlige utfall.
- ▶ er en påminnelse om å gi et pasientkort til alle pasienter som får behandling med ENHERTU® for første gang eller som ber om å få et nytt kort.

Alle mulige bivirkninger er ikke listet opp i denne veiledningen. Les preparatomtalen til ENHERTU® for fullverdige opplysninger, på www.felleskatalogen.no

Hva er ENHERTU®?

ENHERTU® er et HER2-rettet antistoff- og topoisomerasehemmerkonjugat indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.

Hva er interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt?

ILD er en vid betegnelse for en gruppe diffuse, parenkymale lungesykdommer som gir uspesifikk hoste, feber og kortpustethet (dyspné), inkludert pneumonitt og idiopatisk lungefibrose (ukjent årsak).

Risiko for ILD/pneumonitt med ENHERTU®

Interstitiell lungesykdom (ILD) og pneumonitt, inkludert fatale tilfeller, har blitt rapportert med ENHERTU®. I kliniske studier (n = 234) forekom bekreftet ILD hos 15,0 % av pasientene. De fleste tilfellene var enten av grad 1 (3,0 %), grad 2 (8,5 %) eller grad 3 (0,4 %). Hendelser av grad 5 forekom hos 3,0 % av pasientene. Det var ingen hendelser av grad 4.¹ Median tid til første forekomst var 5,5 måneder (variasjonsbredde: 1,2 til 20,8).

Påvisning og minimering av ILD/pneumonitt

Tidlig diagnostisering og riktig behandling av ILD/pneumonitt er avgjørende for å minimere alvorlige utfall. Pasienter skal monitoreres nøye og behandling skal startes ved første mistanke om ILD/pneumonitt (f.eks. hoste, kortpustethet, feber eller andre nye eller forverrede pustevansker).

Utredning av mistenkt ILD/pneumonitt

Alle tegn på ILD/pneumonitt skal umiddelbart utredes og behandles i den hensikt å dempe inflammasjon og forhindre irreversibel fibrose med mulig fatalt utfall.

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

- ▶ Vurder ytterligere evalueringer, som kan omfatte:
 - Radiografisk undersøkelse (f.eks. CT med høy oppløsning)
 - Konsultasjon med lungelege (konsultasjon for infeksjøs sykdom, hvis klinisk indisert)
 - Bronkoskopi og bronkoalveolær lavage, hvis klinisk indisert og gjennomførbart
 - Lungefunksjonstester og pulsoksimetri (SpO₂)
 - Kliniske laboratorieprøver
 - Arterielle blodgasser, hvis klinisk indisert
 - Blodkultur, blodcelletall, differensialtelling av leukocytter, CRP, markører forbundet med interstitiell pneumoni (KL-6, SP-A, SP-D)
- ▶ Diagnostisering av ILD krever at andre årsaker utelukkes. Hvis bivirkningen bekräftes å ha en annen etiologi enn ENHERTU[®]-relatert ILD/pneumonitt, følg vanlig klinisk praksis.
- ▶ Hvis en annen etiologi for bivirkningen ikke kan påvises og den kan være relatert til ENHERTU[®], følg behandlingsveiledningen for ILD/pneumonitt beskrevet i avsnittet «Instruksjoner for behandling av mistenkt ENHERTU[®]-relatert ILD/pneumonitt».

Generelle risikofaktorer knyttet til ILD/pneumonitt relatert til andre legemidler

Det er ennå ikke kjent hvilke mekanismer som gjør at ENHERTU[®] kan forårsake ILD.⁴

Generelle risikofaktorer for utvikling av legemiddelindusert ILD varierer avhengig av sykdom, legemiddel og populasjonen som vurderes, og kan omfatte følgende:^{5,6,7}

- ▶ **Pasienthistorikk med ILD eller lungesykdom:** underliggende lungesykdom og redusert lungefunksjon er viktige risikofaktorer for legemiddelindusert ILD^{8,9,10,11}
- ▶ **Dårlig almenntilstand:** ved kreftsykdom kan dårlig almenntilstand eller metastaserende sykdom øke risikoen for legemiddelindusert ILD¹²
- ▶ **Røykestatus:** røykere har økt risiko for legemiddelindusert ILD¹⁰
- ▶ **Høy alder:** eldre, spesielt de over 60 år, kan ha signifikant høyere risiko for legemiddelindusert ILD^{9,10,11}
- ▶ **Etnisitet:** japanske og afro-amerikanske pasienter kan ha økt risiko for legemiddelindusert ILD^{9,13}
- ▶ **Menn:** menn kan ha økt risiko for legemiddelindusert ILD^{10,11}
- ▶ **Tidligere behandling:** tidligere kjemoterapi, behandling med flere kjemoterapiregimer, strålebehandling av thorax og kombinasjonsbehandling med flere målrettede legemidler med eller uten cytotoksiske midler kan øke en pasients risiko for legemiddelindusert ILD^{9,10,12}

Instruksjoner for behandling av mistenkt ENHERTU®-relatert ILD/pneumonitt:

CTCAE-grad	Beskrivelse	Behandlingsendring
Grad 1	Asymptomatisk; kun kliniske eller diagnostiske observasjoner; intervensjon ikke indisert	<p>Avbryt ENHERTU® til bedring til grad 0, deretter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hvis bedring innen 28 dager eller mindre fra dato for inntreden, oppretthold dosen. • hvis bedring etter mer enn 28 dager fra dato for inntreden, reduser dosen ett nivå (f.eks. første dosereduksjon: 4,4 mg/kg). • Vurder kortikosteroidbehandling ved første mistanke om ILD/pneumonitt (f.eks. $\geq 0,5$ mg/kg/døgn prednisolon eller tilsvarende).
Grad 2	Symptomatisk; medisinsk intervensjon indisert; begrenser hverdagsaktiviteter	<p>Seponer ENHERTU® permanent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Start umiddelbart kortikosteroidbehandling (f.eks. ≥ 1 mg/kg/døgn prednisolon eller tilsvarende) ved første mistanke om ILD/pneumonitt og fortsett i minst 14 dager eller inntil komplett opphør av kliniske funn og CT-funn i lunge.
Grad 3	Alvorlige symptomer; begrenser hverdagsaktiviteter; oksygen indisert	<ul style="list-style-type: none"> • Trapp deretter gradvis ned over minst 4 uker
Grad 4	Livstruende respirasjonshemming; umiddelbar intervensjon indisert (f.eks. trakeotomi eller intubering)	
Grad 5	Dødsfall	

Gradering basert på NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)¹

Samtalepunkter til pasientbesøk (første eller påfølgende)

På første besøk (før forskrivning av ENHERTU®):

- ▶ Informer om at pasienten kan få alvorlige og muligens dødelige bivirkninger i form av lungeproblemer.
- ▶ Sjekk om pasienten tidligere har hatt ILD/pneumonitt, annen samtidig lungesykdom, eller kortikosteroidbehandling.
- ▶ Sjekk for tegn og symptomer på lungeproblemer.
- ▶ Informer pasienten om at tidlig diagnostisering og riktig behandling av tilfeller av ILD/pneumonitt er avgjørende for å minimere alvorlige utfall.
- ▶ Instruer pasienten om å kontakte deg umiddelbart selv ved milde tegn eller symptomer (f.eks. hoste, dyspné, feber og/eller nye eller forverrede respirasjonssymptomer), da noen hendelser kan forverres raskt hvis de ikke behandles.
- ▶ Instruer pasienten om å ikke behandle symptomene selv.
- ▶ Gi pasienten pasientkortet og diskuter behandlingen med pasienten før oppstart av behandling med ENHERTU®.
- ▶ Fyll ut pasientkortet og minn pasienten om å alltid ha det med seg.

På alle besøk:

- ▶ Sjekk for tegn og symptomer på lungeproblemer.
- ▶ Minn pasienten om at tidlig diagnostisering og riktig behandling av lungeproblemer er avgjørende for å minimere livstruende komplikasjoner.
- ▶ Minn pasienten om viktigheten av å møte til avtalte besøk.

Mulige spørsmål til pasientene for å bidra til tidlig påvisning av ILD/pneumonitt:

- ▶ Har du nylig hatt hoste? Er det en tørrhoste?
- ▶ Har du hatt kortpustethet, særlig under eller etter fysisk aktivitet?
- ▶ Har du hatt nye puste- eller luftveisproblemer?
- ▶ Hvis du allerede har luftveisproblemer, har de blitt verre?
- ▶ Har du hatt feber?
- ▶ Har du følt deg trett?
- ▶ Røyker du eller bruker du e-sigaretter?

Melding av mistenkte bivirkninger

- ▶ Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Referanser

1. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Published June 14, 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.