

Viktig information för riskminimering

av interstitiell lungsjukdom/
pneumonit vid behandling
med ENHERTU®
(trastuzumab deruxtecan)

Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

Senast granskad av Läkemedelsverket mars 2021.

Denna vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal

- ▶ ska läsas av hälso- och sjukvårdspersonal före förskrivning och administrering av ENHERTU®
- ▶ är ett viktigt redskap för att säkerställa tidig upptäckt och diagnos av interstitiell lungsjukdom/pneumonit för att möjliggöra snabb och lämplig behandling och minimera allvarliga effekter
- ▶ är en påminnelse om att ge ett patientkort till alla patienter som får behandling med ENHERTU® för första gången eller om de ber om ett nytt exemplar.

I denna vägledning listas inte alla biverkningar som är möjliga. Läs produktresumén för ENHERTU® för fullständig information, inklusive avsnitten Dosering samt Varningar och försiktighet.

Vad är ENHERTU®?

ENHERTU® är en HER2-riktad antikropp och konjugat av topoisomerashämmare som är avsedd för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått två eller fler behandlingsregimer riktade mot HER2.

Vad är interstitiell lungsjukdom/pneumonit?

Interstitiell lungsjukdom är en term för en grupp diffusa parenkymala lungsjukdomar med symtom som ospecifik hosta, feber och andnöd (dyspné), däribland pneumonit och idiopatisk lungfibros (okänd orsak).

Risk för interstitiell lungsjukdom/pneumonit med ENHERTU®

Interstitiell lungsjukdom och pneumonit, inklusive dödliga fall, har rapporterats med ENHERTU®. I kliniska studier (n = 234) förekom fastställd interstitiell lungsjukdom hos 15,0 % av patienterna. De flesta fallen var antingen av grad 1 (3,0 %), grad 2 (8,5 %) eller grad 3 (0,4 %). Händelser av grad 5 inträffade hos 3,0 % av patienterna. Det förekom inga händelser av grad 4¹. Mediantiden till första debut var 5,5 månader (intervall: 1,2 – 20,8).

Identifiering och minimering av interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Tidig diagnos och lämplig behandling av händelser med interstitiell lungsjukdom/pneumonit är nödvändiga för att minimera allvarliga effekter.

Patienter ska övervakas noga och vid varje behandlingstillfälle tillfrågas om de upplevt nya eller förvärrade symtom från luftvägar (t.ex. hosta eller andnöd) eller feber. Dessa symtom kan vara tecken på ILD/pneumonit och ska omedelbart utredas med röntgenundersökning, företrädesvis CT. Konsultation med lungspecialist ska övervägas.

Utredning av misstänkt interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Tecken på eventuell interstitiell lungsjukdom/pneumonit ska utredas omedelbart och behandlas med målet att dämpa inflammationen och förebygga irreversibel fibros med möjlig dödlig utgång.

För misstänkt interstitiell lungsjukdom/pneumonit^{2,3}

- ▶ Överväg ytterligare undersökningar, som kan omfatta:
 - radiografisk bilddiagnostik (t.ex. datortomografi med hög upplösning)
 - konsultation med lungläkare (konsultation avseende infektionssjukdom enligt kliniskt behov)
 - bronkoskopi och bronkoalveolärt lavage om det är kliniskt indikerat och möjligt
 - lungfunktionsundersökningar och pulsoximetri (SpO₂)
 - kliniska laboratorieprover
 - arteriella blodgaser
 - blododling, antal blodkroppar, differentialräkning av LPK, CRP, markörer förknippade med interstitiell pneumoni (KL-6, SP-A, SP-D)
- ▶ Diagnos på interstitiell lungsjukdom kräver uteslutning av andra orsaker. Om det bekräftats att biverkningen har en annan etiologi än ENHERTU[®]-relaterad interstitiell lungsjukdom/pneumonit, följ rutinmässig klinisk praxis.
- ▶ Om en annan etiologi för biverkningen inte kan identifieras och den kan relateras till ENHERTU[®], ska behandlingsriktlinjerna för interstitiell lungsjukdom/pneumonit som beskrivs i avsnittet "Instruktioner för behandling av misstänkt ENHERTU[®]-relaterad interstitiell lungsjukdom/pneumonit" följas.

Generella riskfaktorer kopplade till interstitiell lungsjukdom/pneumonit relaterade till andra läkemedel

Det är ännu inte känt vilka exakta mekanismer som gör att ENHERTU[®] kan orsaka interstitiell lungsjukdom.⁴

Generella riskfaktorer för att utveckla läkemedelsutlöst interstitiell lungsjukdom varierar beroende på sjukdom, läkemedel och population som övervägs och omfattar följande.^{5,6,7}

- ▶ **Patientanamnes på interstitiell lungsjukdom eller lungsjukdom:** befintlig lungsjukdom och nedsatt lungfunktion är viktiga riskfaktorer för läkemedelsutlöst interstitiell lungsjukdom^{9,9,10,11}
- ▶ **Dålig allmänhälsa:** avseende onkologi, dålig funktionsstatus eller metastaserad sjukdom kan öka risken för läkemedelsutlöst interstitiell lungsjukdom¹²
- ▶ **Rökning:** rökare löper ökad risk för läkemedelsutlöst interstitiell lungsjukdom¹⁰
- ▶ **Hög ålder:** äldre, särskilt personer över 60 år, kan löpa avsevärt högre risk för läkemedelsutlöst interstitiell lungsjukdom^{9,10,11}
- ▶ **Etnicitet:** Japanska eller afroamerikanska patienter kan löpa ökad risk för läkemedelsutlöst interstitiell lungsjukdom^{9,13}
- ▶ **Manligt kön:** män kan löpa ökad risk för läkemedelsutlöst interstitiell lungsjukdom^{10,11}
- ▶ **Tidigare behandling:** tidigare cytostatika, behandling med flera cytostatikaregimer, strålbehandling av torax och kombinationsbehandling med flera molekyllärt riktade medel med eller utan cytotoxiska medel kan öka patientens risk för läkemedelsutlöst interstitiell lungsjukdom^{9,10,12}

Instruktioner för behandling av misstänkt ENHERTU®-relaterad interstitiell lungsjukdom/pneumonit:

CTCAE-grad	Beskrivning	Behandlingsmodifiering
Grad 1	Asymtomatisk, klinisk eller endast diagnostiska observationer, åtgärd inte indikerad	<ul style="list-style-type: none"> • Avbryt ENHERTU® tills händelsen har avklingat till grad 0 och därefter: <ul style="list-style-type: none"> • om den avklingat inom 28 dagar eller mindre från debutdatum, behåll dosen. • om den avklingat efter mer än 28 dagar från debutdatum, reducera dosen en nivå (t.ex. första dosreduktion: 4,4 mg/kg) • Överväg kortikosteroidbehandling så snart interstitiell lungsjukdom/pneumonit misstänks (t.ex. $\geq 0,5$ mg/kg/dag prednisolon eller motsvarande)
Grad 2	Symtomatisk, medicinsk åtgärd indikerad, begränsar instrumentell ADL (aktiviteter i det dagliga livet)	<ul style="list-style-type: none"> • Sätt ut ENHERTU® permanent • Sätt omedelbart in kortikosteroidbehandling (t.ex. ≥ 1 mg/kg/dag prednisolon eller motsvarande) så snart interstitiell lungsjukdom/pneumonit misstänks under minst 14 dagar eller tills det inte längre finns några kliniska symtom eller fynd på datortomografi av bröstkorget. • Trappa därefter ner gradvis under minst 4 veckor.
Grad 3	Allvarliga symtom, begränsar ADL gällande egenvård; syrgas indikerad	
Grad 4	Livshotande nedsättande andningsfunktion, akut åtgärd indikerad (t.ex. trakeotomi eller intubering)	
Grad 5	Död	

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

Diskussionsämnen för patientbesök (första besök eller återbesök)

Vid första besöket (före förskrivning av ENHERTU®):

- ▶ Informera patienten om att han/hon kan få allvariga och potentiellt dödliga lungbesvär som biverkningar.
- ▶ Kontrollera om patienten har en anamnes på interstitiell lungsjukdom/pneumonit, en anamnes på lungavvikelse, eller en anamnes på kortikosteroidbehandling.
- ▶ Kontrollera tecken och symtom på lungbesvär.
- ▶ Informera patienten om att tidig diagnos och lämplig behandling av symptom på interstitiell lungsjukdom/pneumonit är nödvändiga för att minimera allvariga biverkningar.
- ▶ Uppmana patienten att omedelbart kontakta dig även vid lindriga tecken eller symptom (t.ex. hosta, dyspné, feber, och/eller eventuella nya eller förvärrade andningssymtom), då vissa händelser kan förvärras snabbt om de inte behandlas.
- ▶ Uppmana patienten att inte behandla sina symtom själv.
- ▶ Ge patienten patientkortet och diskutera behandlingen med patienten innan behandlingen med ENHERTU® påbörjas.
- ▶ Fyll i patientkortet och påminn patienten om att alltid ha det med sig.

Vid alla besök:

- ▶ Kontrollera tecken och symtom på lungbesvär.
- ▶ Påminn patienten om tecken och symtom vid ILD/pneumonit som patienten bör vara uppmärksam på och behovet av att omedelbart kontakta sjukvården för att möjliggöra tidig diagnos och lämplig behandling av lungbesvär och därigenom minimera risken för livshotande komplikationer.
- ▶ Påminn patienten om vikten av att komma på planerade besök.

Eventuella frågor att ställa till dina patienter för att underlätta tidig identifiering av interstitiell lungsjukdom/pneumonit:

- ▶ Har du nyligen haft hosta? Är det torrhosta?
- ▶ Har du någon form av andnöd, särskilt under eller efter fysisk aktivitet?
- ▶ Har du fått några nya andningsbesvär?
- ▶ Om du redan har andningsbesvär, har de förvärrats?
- ▶ Har du haft feber?
- ▶ Har du känt dig trött?
- ▶ Röker du eller använder e-cigaretter?

Rapportering av misstänkta läkemedelsbiverkningar

- ▶ **Rapportera misstänkta biverkningar till**
www.lakemedelsverket.se

Referenser

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.