

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 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-mårettet antistof og et topoisomerasehæmmer-konjugat (for information om godkendte indikationer, se godkendt SmPC).

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 oplevede ca. 15 % af patienterne adjudikeret ILD selvom frekvensen varierer afhængig af tumortype. Mere end 80 % af tilfældene var CTCAE grad 1 eller 2. Ca. 2 % af patienterne oplevede fatal ILD. Mediantiden til første debut var ca. 5 måneder. Flere detaljer er tilgængelige i det godkendte SmPC.¹

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 i hvile eller anstrengelse, feber, ikke på anden måde forklaret træthed, nedsat iltmætning eller andre nye eller forværrede vejrtrækningsproblemer). Start omgående behandling ved første mistanke om ILD/pneumonitis. En højere forekomst af grad 1 og 2 ILD/pneumonitis er blevet observeret hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Patienter med moderat eller svær nyreinsufficiens bør overvåges omhyggeligt.

Undersøgelse for mistænkt ILD/pneumonitis

Alle tegn på for ILD/pneumonitis skal straks undersøges og behandles.

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

- ▶ Overvej yderligere evalueringer, som bør omfatte:
 - Højopløsnings-CT⁴
 - Konsultation hos lungespecialist (infektionssygdomskonsultation, hvis klinisk indiceret)
 - Bronkoskopi og bronkoalveolær lavage, hvis klinisk indiceret og muligt
 - Lungefunktionsprøver og pulsoximetri (SpO₂)
(inklusive FVC- og CO-diffusionskapacitet)
 - 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)⁵
 - Covid-19 (SARS-CoV-2) test

Generelle risikofaktorer forbundet med ILD/pneumonitis relateret til andre lægemidler

Den præcise mekanisme, hvorved ENHERTU® kan forårsage ILD, er endnu ikke kendt.⁶

Generelle risikofaktorer for udvikling af lægemiddelinduceret ILD varierer i henhold til sygdommen, lægemidlet og den population, der vurderes, og omfatter følgende.^{7,8,9}

- ▶ **Patientanamnese med ILD eller lungesygdom:** eksisterende lungesygdom og nedsat lungefunktion er vigtige risikofaktorer for lægemiddelinduceret ILD^{7,9,10,11}
- ▶ **Dårligt helbred generelt:** inden for onkologi kan dårlig præstationsstatus eller metastatisk sygdom øge risikoen for lægemiddelinduceret ILD⁸
- ▶ **Rygestatus:** rygere har en øget risiko for lægemiddelinduceret ILD⁷
- ▶ **Fremskreden alder:** ældre, især personer over 60 år, kan have en signifikant højere risiko for lægemiddelinduceret ILD^{7,9,11}
- ▶ **Etnicitet:** Japanske eller afroamerikanske patienter kan have en øget risiko for lægemiddelinduceret ILD^{9,12}
- ▶ **Mænd:** mænd kan have en øget risiko for lægemiddelinduceret ILD^{7,11}
- ▶ **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^{7,8,9}

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

Målet med ILD-behandling er at undertrykke inflammation og forhindre irreversibel fibrose med potentielt dødeligt udfald.⁹ Kortikosteroidbehandling anses for at være mest effektiv under den inflammatoriske fase af ILD.⁷ I nogle tilfælde kan ILD optræde akut og udvikle sig hurtigt. Passende behandling af ILD bør iværksættes omgående i henhold til retningslinjer nedenfor, ved mistanke om ILD og justeres, hvis en anden ætiologi identificeres.

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. <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Dosisreduktionsskema</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anbefalet startdosis</td> <td>5,4 mg/kg</td> <td>6,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Første dosisreduktion</td> <td>4,4 mg/kg</td> <td>5,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Anden dosisreduktion</td> <td>3,2 mg/kg</td> <td>4,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Krav til yderligere dosisreduktion</td> <td>Seponer behandlingen</td> <td>Seponer behandlingen</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Overvej kortikosteroidbehandling, så snart der er mistanke om ILD/pneumonitis (f.eks. $\geq 0,5$ mg/kg/dag prednisolon eller tilsvarende). 	Dosisreduktionsskema			Anbefalet startdosis	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg	Første dosisreduktion	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg	Anden dosisreduktion	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg	Krav til yderligere dosisreduktion	Seponer behandlingen	Seponer behandlingen
Dosisreduktionsskema																	
Anbefalet startdosis	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg															
Første dosisreduktion	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg															
Anden dosisreduktion	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg															
Krav til yderligere dosisreduktion	Seponer behandlingen	Seponer behandlingen															
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. 															
Grad 3	Svære symptomer, der begrænser evnen til at klare sig selv aktiviteter i dagligdagen, ilt indiceret	<ul style="list-style-type: none"> Derefter trappes der gradvist ned i mindst 4 uger. 															
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)¹³

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 på ILD/pneumonitis, da nogle hændelser hurtigt kan forværres, hvis de ikke behandles. Patienten skal søge øjeblikkelig lægehjælp og skal vise Patientkortet til læge(r) på andre sundhedsinstitution(er), hvis den behandlende onkolog ikke er tilgængelig.
- ▶ 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.
- ▶ Kontroller, om patienten bærer Patientkortet.

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 vejtrækningsproblemer?
- ▶ Hvis du allerede har vejtrækningsproblemer, 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. EU SmPC. **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, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-621. **4.** Conte P, Ascierto PA, Patelli G, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open*. 2022; 7 (2): 100404. **5.** A brief introduction to identifying and managing drug-induced interstitial lung disease. Daiichi Sankyo/AstraZeneca. PP-US-8201a-0397. Nov 2019. **6.** 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. **7.** Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med*. 2018;7(10):356. **8.** 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. **9.** Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J*. 2012; 6:63-74. **10.** 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. **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.** Vansteenkiste J. Nivolumab for NSCLC in Japanese patients: similar benefits, but beware of pneumonitis. *ESMO Open*. 2017;2(suppl 1):e000119. **13.** US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Publiceret 27. november 2017.