

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТАГРІССО (ОСИМЕРТИНІБ)

для розміщення на сайті
Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України

ДО ВІДОМА

*КХЛЗ – коротка характеристика лікарського засобу

*ЛВ – листок-вкладка

*Розділ 4.2 КХЛЗ відповідає розділу «Спосіб застосування » інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тагріссо

*Розділ 4.4 КХЛЗ відповідає розділу «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тагріссо

*Розділ 4.8 КХЛЗ відповідає розділу «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тагріссо

*Повний перелік показань наведено в розділі «Показання» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тагріссо

VI. ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ У ПЛАНІ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТАГРІССО (ОСИМЕРТИНІБ)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Тагріссо (осимертиніб). У ПУР детально описано важливі ризики застосування лікарського засобу Тагріссо, заходи з мінімізації цих ризиків та спосіб отримання додаткової інформації про ризики та невідомі аспекти (відсутню інформацію) для лікарського засобу Тагріссо.

Коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ) та Листок-вкладка (ЛВ) лікарського засобу Тагріссо надають медичним працівникам та пацієнтам важливу інформацію про те, як треба застосовувати Тагріссо.

Це резюме ПУР для лікарського засобу Тагріссо потрібно читати в контексті всієї цієї інформації, включно зі звітом про результати оцінювання та його резюме, викладеним доступною мовою.

Важливі нові проблеми або зміни до наявних проблем будуть внесені в оновлення ПУР для лікарського засобу Тагріссо.

VI.1 ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ І ЙОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

Лікарський засіб Тагріссо схвалений для застосування для лікування місцево поширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) з позитивним статусом мутації T790M гена епідермального фактора росту (EGFR) у дорослих пацієнтів, для терапії першої лінії в дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ, у пухлинах яких наявні мутації гена EGFR: делеція в екзоні 19 або заміна в екзоні 21 (L858R), чи як ад'ювантна терапія після повної резекції пухлини у пацієнтів з НДКРЛ, що має мутації EGFR: делеції в екзоні 19 або заміну (L858R) в екзоні 21. Діючою речовиною лікарського засобу є осимертиніб. Призначають таблетки по 40 мг чи 80 мг один раз на добу перорально.

Тагріссо схвалений у комбінації з пеметрекседом і хіміотерапією на основі платини для терапії першої лінії в дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ, у пухлинах яких наявні мутації гена EGFR: делеція в екзоні 19 або заміна в екзоні 21 (L858R).

VI.2 РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ТА ПОДАЛЬШОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ РИЗИКІВ

Важливі ризики лікарського засобу Тагріссо, разом із заходами з мінімізації цих ризиків і запропонованими дослідженнями для отримання додаткової інформації про ризики лікарського засобу Тагріссо, наведені нижче.

Заходи з мінімізації ідентифікованих ризиків лікарських засобів можуть бути такими:

- Конкретна інформація, наприклад, попередження, запобіжні заходи та рекомендації щодо правильного застосування в інструкції для медичного застосування та в офіційній інформації про лікарський засіб, що адресовані пацієнтам і медичним працівникам.
- Важливі рекомендації на маркуванні упаковки лікарського засобу.
- Дозволений розмір упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці обирається в такий спосіб, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу.
- Категорія відпуску лікарського засобу — спосіб, у який лікарський засіб відпускається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Додатково до цих заходів постійно збирають інформацію про побічні реакції та регулярно аналізують її, включно з оцінкою регулярно оновлюваних звітів із безпеки лікарського засобу (РОЗБ), таким чином, щоб за необхідності можна було вжити відповідних заходів. Ці заходи становлять рутинну діяльність із фармаконагляду.

VI.2.1 Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики для лікарського засобу Тагріссо — це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризиків, щоб безпечно приймати лікарський засіб. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики — це проблеми, для яких існує достатньо доказів зв'язку з застосуванням лікарського засобу Тагріссо. Потенційні ризики — це проблеми, зв'язок яких із застосуванням цього лікарського засобу визнається можливим на підставі наявних даних, але такий зв'язок ще не встановлений і вимагає додаткової оцінки. Відсутня інформація стосується інформації щодо безпеки лікарського засобу, що наразі відсутня і має бути зібрана (наприклад щодо тривалого застосування лікарського засобу).

Таблиця VI-1 Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ідентифіковані ризики	• Інтерстиціальна хвороба легень • Серцева недостатність
Важливі потенційні ризики	• Відсутні
Відсутня інформація	• Відсутня

VI.2.2 Резюме важливих ризиків

У цьому розділі узагальнено важливі ідентифіковані ризики, важливі потенційні ризики та відсутню інформацію.

Таблиця VI-2 Важливий ідентифікований ризик — інтерстиціальна хвороба легень

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Розвиток ІХЛ-подібних явищ було проспективно ідентифіковано як потенційну проблему безпеки через огляд застосування інших лікарських засобів ІТК EGFR (інгібіторів тирозинкінази EGFR), і тому було розглянуто як питання особливого значення у клінічних дослідженнях осимертинібу. Після оцінки всіх наявних даних ІХЛ було додано до списку ПР в розділі 4.8 (<i>Побічні реакції</i>) КХЛЗ ЄС лікарського засобу осимертиніб, а формулювання, що стосується виявлення та лікування потенційних/підтверджених явищ ІХЛ, було включено до розділу 4.4 (<i>Особливості застосування</i>) та розділу 4.2 (<i>Спосіб застосування та дози</i>). У нещодавно проведеному плацебо-контрольованому дослідженні ADAURA (дата закриття бази даних: 11 квітня 2022 р.) отримано переконливі докази того, що ІХЛ, яка зареєстрована в цих пацієнтів, пов'язана з осимертинібом. У жодного пацієнта в групі плацебо не було діагностовано ІХЛ, на противагу 11 пацієнтам у групі осимертинібу, яким встановили діагноз ІХЛ. Усі повідомлені реакції вважалися легкими або помірними за ступенем тяжкості (6 пацієнтів [1,8%] максимум із реакціями 1 ступеня за СТCAE та 5 пацієнти [1,5%] максимум із реакціями 2-го ступеня за СТCAE), і всі пацієнти одужали як було повідомлено. Лише 2 випадки було зареєстровано як серйозне побічне явище (СПЯ) (через госпіталізацію). У дослідженні FLAURA2, присвяченому вивченню додавання хіміотерапії до схеми лікування осимертинібом, не спостерігалось збільшення частоти або тяжкості випадків ІХЛ порівняно з монотерапією осимертинібом (3,3% при застосуванні осимертинібу плюс хіміотерапія проти 3,6% при застосуванні монотерапії осимертинібом).
Фактори ризику та групи ризику	ІХЛ було відзначено як потенційно небезпечне для життя ускладнення лікування іншими лікарськими засобами ІТК EGFR (ерлотиніб, гефітиніб та афатиніб), що зазвичай спостерігається протягом першого місяця терапії. Чинники ризику включають попередню хіміотерапію, попередню променеву терапію легень, наявну паренхіматозну хворобу легень, метастатичне захворювання легень та супутню легеневу інфекцію (Cataldo et al 2011) та попередню чи поточну ІТ (імунотерапію) (Adderley et al 2021). Kudoh et al повідомляють, що до інших чинників ризику ІХЛ відносять старший вік, низький функціональний статус за шкалою ECOG (≥ 2), куріння, наявний діагноз НДКРЛ, зменшення нормальних легень на КТ, наявна хронічна ІХЛ, супутнє захворювання серця та етнічна приналежність до японців (Kudoh et al 2008).

Таблиця VI-2 Важливий ідентифікований ризик — інтерстиціальна хвороба легень

	У дослідженні методом випадок-контроль 227 хворих на ІХЛ з Дослідного консорціуму легеневих тканин, що базується в США, мутація гена EGFR, пов'язана зі зміною рівня EGFR та підвищенням ризику раку, також продемонструвала підвищений ризик ІХЛ (ВШ = 1,33, 95% ДІ = 1,07–1,66, P = 0,0099), причому частота алеля А була значно вищою в групі випадків (64 %) ніж у групі контролю (57 %). Асоціація генотипів залишалася значною після коригування за віком та статтю (P = 0,0087) (Li et al 2014a).
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> • Розділ 4.8 (Побічні реакції) КХЛЗ ЄС. • Відповідне формулювання в розділі 4.2 (Спосіб застосування та дози) та розділі 4.4 (Особливості застосування) чинної КХЛЗ ЄС щодо важливості виявлення та подальшого лікування цього важливого ідентифікованого ризику. • В ЛВ наведено пораду для пацієнтів повідомляти про відповідну історію хвороби до початку лікування та/або про будь-які відповідні симптоми під час лікування.

Таблиця VI-3 Важливий ідентифікований ризик — серцева недостатність

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	У фармакологічних дослідженнях in vitro було показано, що осимертиніб та метаболіти AZ5104 та AZ7550 інгібують HER2 (рецептор епідермального фактора росту 2 типу) (також відомий як erbB2) в контексті ракових клітинних ліній. Інгібування HER2 раніше було пов'язане з потенційним ризиком зниження ФВЛШ у деяких пацієнтів, які отримували трастузумаб після терапії на основі антрацикліну (Ewer and O'Shaughnessy 2007); однак аналіз ФВЛШ при застосуванні новіших низькомолекулярних інгібіторів HER2, включно з незворотними інгібіторами, показує, що зв'язок між інгібуванням HER2 та зниженням ФВЛШ не є переконливим (Ades et al 2014, Ewer et al 2014, Perez et al 2008). Окрім того, показано, що новітні інгібітори HER2 (наприклад, афатиніб) не пов'язані з цим ризиком (Ewer et al 2015). Хоча немає прямих доказів того, що інгібування erbB2 пов'язано з серцевою недостатністю або зниженням ФВЛШ, розуміння ролі інгібіторів erbB2 у функціонуванні серця до кінця не з'ясовано, і тому існує потенційний ризик ролі erbB2 в реакції «стрес/відновлення» на ураження серця (наприклад, інфаркт міокарда). Враховуючи цю механістичну гіпотезу, компанія АстраЗенека за погодженням із внутрішніми та зовнішніми експертами розробила план клінічного моніторингу серця з метою оцінки потенційного впливу осимертинібу на ФВЛШ. Рутинний моніторинг ПР, включно з кардіологічним оглядом, дає оцінку потенційній участі лікарського засобу в етіології та відновленні порушень серцевої діяльності.
--	--

Таблиця VI-3 Важливий ідентифікований ризик — серцева недостатність

При огляді даних, отриманих у дослідженні AURA3, було помічено числовий дисбаланс у кількості пацієнтів із побічними реакціями, виявленими за стандартними запитами із використанням термінів MedDRA (SMQ) щодо серцевої недостатності або кардіоміопатії, та у зниженні ФВЛШ між двома групами лікування (Тагріссо у порівнянні з хімієтерапією). Аналогічний числовий дисбаланс був також відмічений між групами лікування (Тагріссо у порівнянні зі стандартною терапією [ерлотиніб або гефітиніб]) у дослідженні FLAURA. Проте, у плацебо-контрольованому дослідженні (ADAURA) не було різниці між групами лікування щодо кількості пацієнтів, у яких виникло зниження ФВЛШ, рівне або вище за 10 відсоткових пунктів та в падінні до менше ніж 50 % в обох групах пацієнтів, які отримували Тагріссо або плацебо відповідно: 1,5 % (5/337); 1,5 % (5/343).

У дослідженні FLAURA2 спостерігався кількісний дисбаланс у частоті виникнення побічних реакцій з боку серця (SMQ кардіоміопатія або серцева недостатність) при застосуванні осимертинібу плюс хімієтерапія (9,4 %) порівняно з монотерапією осимертинібом (3,6 %). Ця різниця була зумовлена насамперед побічними реакціями, пов'язаними зі зниженням фракції викиду. Загалом, ПР, що вказують на серцеву недостатність, були порівнянними за типом і частотою з ПР, про які повідомлялося в програмі клінічних випробувань монотерапії осимертинібом дотепер; не було виявлено жодного нового сигналу з безпеки щодо побічних ефектів з боку серця. На рівні досліджуваної популяції не спостерігалось помітних змін скоротливості серця (за показником ФВЛШ) з плином часу в обох групах лікування. У групі осимертиніб + хімієтерапія медіана ФВЛШ на вихідному рівні становила 65,0 % і залишалася стабільною з плином часу, а найнижче зареєстроване значення медіани ФВЛШ становило 64,0 %. У групі осимертинібу медіана ФВЛШ на вихідному рівні становила 66,0 % і залишалася стабільною з плином часу, а найнижче зареєстроване значення медіани ФВЛШ становило 64,0 %. Випадки серцевої недостатності були зафіксовані в пацієнтів з супутніми факторами ризику, які можуть підвищувати ризик. Профіль співвідношення користь/ризик осимертинібу та хімієтерапії не зазнав впливу, який би вимагав додаткових заходів з мінімізації ризику або подальшої характеристики ризиків.

Фактори ризику та групи ризику

До чинників ризику розвитку серцевої недостатності (NHLBI, 2017) належать:

- вік (підвищений ризик у пацієнтів старше 65 років) та раса (підвищений ризик у пацієнтів негроїдної раси порівняно з іншими расами);
- інші серцеві захворювання, такі як аритмія, кардіоміопатія, вроджені вади серця або захворювання серцевого клапана;
- ішемічна хвороба серця;
- попереднє ураження серця від інфаркту міокарда;

Таблиця VI-3 Важливий ідентифікований ризик — серцева недостатність

- діабет або інші розлади обміну речовин;
- ожиріння тяжкого ступеня;
- алкоголізм чи наркотична залежність впродовж тривалого часу;
- високий артеріальний тиск впродовж тривалого часу;
- попереднє лікування раку, наприклад, терапія антрациклінами або променева терапія грудної клітки.

З метою полегшення оцінки факторів потенційних ризиків зміни рівня ФВЛШ (як попередника небажаного клінічного результату серцевої недостатності) у пацієнтів, які отримували лікування осимертинібом, було проведено аналіз залежності експозиція-відповідь з метою вивчення потенційного зв'язку між фармакокінетичним (ФК) впливом осимертинібу та зменшенням мінімальної або максимальної зміни рівня ФВЛШ та подій ФВЛШ у порівнянні з вихідним рівнем, з використанням даних досліджень AURA, AURA2, AURA3 та FLAURA. Аналіз не виявив будь-яких коваріатів, які потенційно впливають на взаємозв'язок ймовірності настання події ФВЛШ від впливу, хоча були ознаки того, що пацієнти європеоїдної раси мають вищий ризик виникнення події ФВЛШ аніж пацієнти азійського походження або інших етнічних груп. Також було протестовано кілька коваріатів медичного анамнезу, тобто гіпертонія, вживання статинів, діабет, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, коронарна недостатність, гіпотиреоз та гіпоальбумінемія. Вказівки на зв'язок із ймовірністю події ФВЛШ не було визначено для жодного з цих коваріатів. Історія хвороби інфаркту міокарда, кардіоміопатії та аортального стенозу не враховувалась, оскільки була лише дуже невелика кількість випадків.

Заходи з мінімізації
ризиків

Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

- Розділ 4.8 (Побічні реакції) КХЛЗ ЄС.
- Відповідне формулювання в розділі 4.4 (Особливості застосування) чинної КХЛЗ ЄС з рекомендацією лікарям розглянути можливість моніторингу пацієнтів із факторами ризику серцево-судинних захворювань або тих, у кого виникають відповідні ознаки/симптоми серцево-судинних захворювань під час лікування.
- У ЛВ наведена порада пацієнтам повідомляти про відповідну історію серцево-судинних захворювань до початку лікування та/або про будь-які відповідні симптоми під час лікування.

VI.2.3 План післяреєстраційного розвитку

VI.2.3.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Не застосовується.

VI.2.3.2 Інші дослідження, заплановані в післяреєстраційному періоді

Немає інших запланованих чи поточних досліджень в плані післяреєстраційного розвитку.