

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЕНХЕРТУ (ТРАСТУЗУМАБ ДЕРУКСТЕКАН)

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

ДО ВІДОМА

*КХЛЗ — коротка характеристика лікарського засобу

*Розділ 4.2 КХЛЗ відповідає розділу «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Енхерту

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

*Розділ 4.6 КХЛЗ відповідає розділу «Застосування у період вагітності або годування груддю» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Енхерту

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

* Розділ 5.2 КХЛЗ відповідає розділу «Фармакокінетика» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Енхерту

* Розділ 6.6 КХЛЗ відповідає розділу «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Енхерту

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

ЧАСТИНА VI Резюме плану управління ризиками

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЕНХЕРТУ

Це резюме плану управління ризиками для T-DXd. У ПУР детально описано важливі ризики застосування T-DXd, спосіб, у який ці ризики можна звести до мінімуму, та спосіб, у який буде отримано більше інформації про ризики та чинники невизначеності (відсутню інформацію) для T-DXd.

Коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ) T-DXd та інструкція для медичного застосування лікарського засобу T-DXd надають медичним працівникам та пацієнтам важливу інформацію про те, як слід застосовувати T-DXd.

Це резюме ПУР для T-DXd слід читати в контексті всієї цієї інформації, включно зі звітом про результати оцінки та його резюме, викладеним доступною мовою, що є частиною Європейського звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до наявних проблем будуть включені в оновлення ПУР для T-DXd.

I ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ І ЙОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

Показання до застосування трастузумабу дерукстекану:

- Монотерапія для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози, які раніше отримали одну або більше схем терапії на основі анти-HER2-таргетних препаратів.
- Монотерапія для лікування дорослих пацієнтів з поширеною HER2-позитивною аденокарциномою шлунка або стравохідно-шлункового переходу (СШП), які раніше отримували схему на основі трастузумабу.
- Монотерапія для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним раком молочної залози з низьким рівнем експресії HER2, які раніше отримували хіміотерапію при метастатичному захворюванні або в яких розвинувся рецидив під час або протягом 6 місяців після завершення ад'ювантної хіміотерапії.
- Монотерапія лікарським засобом Енхерту показана для лікування дорослих пацієнтів з поширеним НДКРЛ, у пухлинах яких наявна активуюча мутація HER2 (ERBB2) і яким потрібна системна терапія після хіміотерапії на основі препаратів платини з імунотерапією або без неї.

Більш докладна інформація щодо оцінки користі T-DXd міститься в EPAR для T-DXd (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>), зокрема в стислому викладенні доступною мовою, опублікованому на вебсайті ЕМА, на вебсторінці зазначеного лікарського засобу.

II РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ, ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ РИЗИКІВ

Важливі ризики, пов'язані із застосуванням T-DXd, а також заходи з мінімізації таких ризиків, окреслено нижче.

- Заходами з мінімізації ідентифікованих ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, можуть бути:
 - Конкретна інформація, наприклад, попередження, запобіжні заходи та рекомендації щодо правильного застосування в інструкції для медичного застосування та КХЛЗ, що призначені для пацієнтів і медичних працівників.
 - Важливі поради на маркуванні упаковки лікарського засобу.
 - Дозволений розмір упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу.
 - Умови відпуску лікарського засобу — це спосіб, яким лікарський засіб надається пацієнтові (наприклад, за рецептом або без нього), і це може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з його застосуванням.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Стосовно T-DXd, ці заходи вживаються разом із додатковими заходами з мінімізації ризиків, зазначеними нижче у відповідних розділах щодо важливих ризиків.

На додаток до цих заходів інформація про побічні реакції збирається безперервно та регулярно аналізується, щоб негайно вжити необхідних заходів. Ці заходи становлять рутинну діяльність із фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, що може вплинути на безпечне застосування T-DXd, ще не доступна, то вона наведена нижче в розділі «Відсутня інформація».

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики, пов'язані із застосуванням T-DXd — це ризики, які потребують вжиття спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження чи мінімізації ризиків з метою безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики — це проблеми, зв'язок яких із застосуванням T-DXd підтверджується доказами, які мають достатню силу. 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, яка зараз відсутня та повинна бути зібрана (наприклад, щодо тривалого застосування лікарського засобу).

Таблиця Частини VI Модуля II.1: Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	• Інтерстиціальна хвороба легень/пневмоніт • Дисфункція лівого шлуночка
Важливі потенційні ризики	• Ембріофетальна токсичність • Помилки застосування лікарського засобу, пов'язані з плутаниною
Відсутня інформація	• Застосування в пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю • Довгострокова безпека

II.B Резюме важливих ризиків

Важливими ідентифікованими ризиками застосування T-DXd є ІХЛ/пневмоніт і дисфункція лівого шлуночка, як окреслено нижче.

Важливий ідентифікований ризик 1: Інтерстиціальна хвороба легень/пневмоніт	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	За даними доклінічних досліджень спостерігалися дозозалежні зміни у легенях (розділ частини II: модуль СII). У клінічних дослідженнях застосування T-DXd повідомлялося про розвиток ІХЛ/пневмоніту, включно з летальним наслідком. Незалежна експертна комісія розглянула усі потенційні випадки ІХЛ.
Фактори ризику та групи ризику	Було ідентифіковано сім факторів, що становлять інтерес: вік <65 проти ≥65 років; пацієнти, які отримували лікування в Японії та за її межами; доза >6,4 мг/кг у порівнянні з ≤6,4 мг/кг; значення кисневої сатурації на вихідному рівні <95% у порівнянні з ≥95%; помірне/тяжке порушення функції нирок на вихідному рівні у порівнянні з відсутністю порушень; наявність супутніх захворювань легень (наявність у порівнянні з відсутністю; астма, хронічне обструктивне захворювання легень, раніше перенесені ІХЛ/пневмоніт, фіброз легень, емфізема легень або радіаційний пневмоніт); час з моменту встановлення первинного діагнозу >4 роки в порівнянні з ≤4 роки.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне повідомлення про ризик:</u> Розділ 4.2 КХЛЗ Розділ 4.4 КХЛЗ Розділ 4.8 КХЛЗ <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, що рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</u> Рекомендації з моніторингу ІХЛ/пневмоніту та виявлення ранніх ознак і симптомів ІХЛ/пневмоніту включено в розділ 4.4 КХЛЗ. Застосування терапії кортикостероїдами для лікування ІХЛ/пневмоніту включено в розділ 4.2 КХЛЗ. Настанови щодо корекції дози лікарського засобу для управління ризиком розвитку ІХЛ/пневмоніту включено в розділ 4.2 КХЛЗ. Рекомендації ретельного спостереження за пацієнтами із помірною або тяжкою нирковою недостатністю наведено в розділі 4.2 КХЛЗ. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Посібник для медичних працівників та пам'ятка для пацієнта
Додаткові заходи з фармаконагляду	Опитування лікарів

ІХЛ — інтерстиціальна хвороба легень; КХЛЗ — коротка характеристика лікарського засобу

Важливий ідентифікований ризик 2: Дисфункція лівого шлуночка	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Кардіотоксичність спостерігалася при застосуванні анти-HER2 препаратів, включно з монотерапією трастузумабом, для якого передбачено попередження про кардіоміопатію. У клінічних дослідженнях застосування T-DXd випадки зниження ФВЛШ спостерігалися нечасто.
Фактори ризику та групи ризику	Немає
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне повідомлення про ризик:</u> Розділ 4.2 КХЛЗ Розділ 4.4 КХЛЗ Розділ 4.8 КХЛЗ <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, що рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</u> Рекомендації з моніторингу зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) включено до розділу 4.4 КХЛЗ. Настанови щодо корекції дози лікарського засобу для управління ризиком зниження ФВЛШ включено в розділ 4.2 КХЛЗ. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає

HER2 — рецептор епідермального фактора росту людини 2; ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночка;
КХЛЗ — Коротка характеристика лікарського засобу; T-DXd — трастузумаб дерукстекан

До важливих потенційних ризиків, які вважаються важливими для включення до переліку проблем безпеки, належать ембріофетальна токсичність і помилки застосування лікарського засобу, пов'язані з плутаниною, як описано нижче.

Важливий потенційний ризик 1: Ембріофетальна токсичність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Результати доклінічних досліджень, потенційний механізм дії вивільненого препарату T-DXd і відомий вплив анти-HER2 препаратів на ембріофетальну токсичність дають змогу припустити, що T-DXd може потенційно завдати шкоди плоду.
Фактори ризику та групи ризику	Немає
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне повідомлення про ризик:</u> Розділ 4.4 КХЛЗ Розділ 4.6 КХЛЗ <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, що рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</u> Рекомендації щодо спостереження за вагітністю та використання засобів контрацепції наведено в розділі 4.4 та 4.6 КХЛЗ. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає

HER2 — рецептор епідермального фактора росту людини 2; ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночка;
КХЛЗ — Коротка характеристика лікарського засобу

Важливий потенційний ризик 2: Помилки застосування лікарського засобу, пов'язані з плутаниною	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Повідомлялося про помилки застосування лікарського засобу трастузумабу (тобто Герцептину) і трастузумабу емтанзину (тобто КАДСІЛА). Розглядається можливість виникнення помилок застосування лікарського засобу, пов'язаних із плутаниною між препаратами T-DXd і трастузумабом та трастузумабом емтанзином, показаними для лікування раку молочної залози.
Фактори ризику та групи ризику	Немає
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне повідомлення про ризик:</u> Розділ 4.2 КХЛЗ Розділ 4.4 КХЛЗ Розділ 6.6 КХЛЗ <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, що рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</u> Немає <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Посібник для медичних працівників

КХЛЗ — Коротка характеристика лікарського засобу; T-DXd — трастузумаб дерукстекан

Відсутня інформація щодо T-DXd включає застосування в пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю та безпеку довгострокового застосування, як зазначено нижче.

Відсутня інформація 1: Застосування в пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дослідження застосування T-DXd у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю не проводилися. За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, кліренс вивільненого препарату T-DXd знижується при підвищенні рівня АСТ і загального білірубіну.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне повідомлення про ризик:</u> Розділ 4.2 КХЛЗ Розділ 4.4 КХЛЗ Розділ 5.2 КХЛЗ <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, що рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</u> Немає <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає

АСТ — аспартатамінотрансфераза; ФК — фармакокінетика; КХЛЗ — Коротка характеристика лікарського засобу; T-DXd — трастузумаб дерукстекан

Відсутня інформація 2: Довгострокова безпека	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Медіана тривалості лікування (визначається як: дата останньої дози – дата першої дози + 21) у групі HER2-позитивного РМЗ 5,4 мг/кг (N=234) становила 9,82 місяця (діапазон: 0,7–37,1). Загалом 164/234 (70,1%) пацієнти отримували лікування протягом >6 місяців, 127/234 (54,3%) — протягом >9 місяців, 69/234 (29,5%) — протягом >12 місяців і 5/234 (2,1%) — протягом >24 місяців.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Повідомлення про рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, що рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</u> Немає <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає

РМЗ — рак молочної залози; HER2 — рецептор епідермального фактора росту людини 2

II.C План післяреєстраційного розвитку

II.C.1 Дослідження, проведення яких є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Клінічні дослідження фази 3 DS8201-A-U306 і DESTINY-Lung04 слугують підтверджувальними дослідженнями (див. також ПУР, частина IV). Докладні дані наведено в таблиці нижче.

DS8201-A-U306	
Коротка назва	Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите дослідження фази 3, що проводилося у 2 групах застосування трастузумабу дерукстекану у пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним та/або нерезектабельним раком шлунка або аденокарциномою стравохідно-шлункового переходу (СШП), у яких спостерігалось прогресування під час або після терапії, що включала трастузумаб
Мета дослідження	<u>Первинна мета:</u> Порівняти загальну виживаність у пацієнтів з HER2-позитивним (визначається як ІНС 3+ або ІНС 2+/ISH+) раком шлунка (РШ) або аденокарциномою стравохідно-шлункового переходу (СШП), які отримували лікування T-DXd у порівнянні з Ram + PTX. <u>Ключова додаткова мета:</u> Порівняти виживаність без прогресування (ВБП) у пацієнтів з HER2-позитивним РШ та аденокарциномою СШП, які отримували лікування T-DXd або Ram + PTX. <u>Інші додаткові цілі:</u> - Оцінити безпеку застосування T-DXd у порівнянні з Ram + PTX - Порівняти клінічну ефективність T-DXd та Ram + PTX за показником ЧОВ за оцінкою дослідника - Порівняти клінічну ефективність T-DXd та Ram + PTX за показником ТВ. Порівняти клінічну ефективність T-DXd та Ram + PTX за показником частоти контролю захворювання (ЧКЗ) - Оцінити фармакокінетику (ФК) T-DXd - Оцінити імунотоксичність T-DXd Розглянута проблема безпеки: загальна безпека

DESTINY-Lung04	
Коротка назва	Дослідження фази 3 для оцінки ефективності та безпеки трастузумабу дерукстекану як першої лінії терапії НДКРЛ з мутаціями в екзоні 19 або 20 гена HER2.
Мета дослідження	<u>Первинна мета:</u> Оцінити ефективність T-DXd в порівнянні з хіміотерапією на основі препарату платини, що включає пеметрексед та пембролізумаб, шляхом оцінки ВБП за допомогою НЦОСР в учасників з нерезектабельним, місцево-поширеним або метастатичним НДКРЛ з мутаціями в екзоні 19 або 20 гена HER2. <u>Вторинні цілі:</u> - Оцінити ефективність T-DXd в порівнянні з хіміотерапією на основі препарату платини, що включає пеметрексед та пембролізумаб, шляхом оцінки ЗВ. - Провести додаткову оцінку ефективності T-DXd в порівнянні з хіміотерапією на основі препарату платини, що включає пеметрексед та пембролізумаб, з погляду ВБП за оцінкою дослідника, ЧОВ, ТВ, ВБП2, а також за допомогою етапного аналізу ВБП12 та ЗВ24. - Оцінити ефективність T-DXd в порівнянні з хіміотерапією на основі препарату платини, що включає пеметрексед та пембролізумаб, за допомогою оцінки ЦНС-ВБП (згідно з критеріями RECIST 1.1). - Оцінити безпеку та переносність T-DXd в порівнянні з хіміотерапією на основі препарату платини, що включає пеметрексед та пембролізумаб. - Оцінити ФК T-DXd, загальний рівень антитіл до HER2 та рівень DXd у сироватці крові. - Дослідити імуногенність T-DXd. - Оцінити переваги T-DXd в порівнянні з хіміотерапією на основі препарату платини, що включає пеметрексед та пембролізумаб, при легневих симптомах, пов'язаних з НДКРЛ, за оцінкою пацієнтів. - Описати переносність T-DXd в порівнянні з хіміотерапією на основі препарату платини, що включає пеметрексед та пембролізумаб, за оцінкою пацієнтів. Розглянута проблема безпеки: загальна безпека

НЦОСР — незалежна центральна оцінка в сліпому режимі; ЦНС-ВБП — виживаність без прогресування в центральній нервовій системі;

ТВ — тривалість відповіді; DXd — дерукстекану; HER2- — негативний за рецептором епідермального фактора росту людини 2;

ІГХ — імуногістохімія; ISH — гібридизація in situ; НДКРЛ — недрібноклітинний рак легені; ЧОВ — частота об'єктивної відповіді; ЗВ — загальна виживаність; ЗВ24 — частка учасників, які залишилися живими через 24 місяці; ВБВ — виживаність без прогресування; ВБВ12 — частка учасників, які залишилися живими і без прогресування через 12 місяців; ВБП2 — час до другого прогресування або смерті; ФК — фармакокінетика; РТХ — паклітаксел; Ram — рамуцирумаб; RECIST 1.1 — Критерії відповіді солідних пухлин на лікування, версія 1.1; T-DXd — трастузумаб дерукстекану

II.C.2 Інші дослідження в плані розвитку в післяреєстраційному періоді

Опитування лікарів	
Коротка назва	Опитування відповідних медичних працівників в ЄС щодо розуміння ключових заходів з мінімізації ризиків, пов'язаних з ІХЛ/пневмонітом
Мета дослідження	Основна мета — оцінити ефективність пропонованих інформаційних матеріалів як заходів з мінімізації ризиків шляхом: Оцінювання рівня знань медичних працівників про ризики, раннє розпізнавання, діагностику та лікування ІХЛ/пневмоніту, отриманих під час вивчення інформаційних матеріалів. Оцінювання ступеня забезпеченості медичних працівників посібником для медичних працівників та ступеня поширення пам'ятки для пацієнта серед пацієнтів. Розглянута проблема безпеки: мінімізація ризиків для ІХЛ/пневмоніту.

ЄС — Європейський Союз; НСР — медичний працівник; ІХЛ — інтерстиціальна хвороба легень; РС — пам'ятка для пацієнта