

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 та дози» 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

*ЛВ — не застосовно для посилання на інструкцію 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 лікування дорослих пацієнтів із місцево-поширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) із наявністю мутації T790M рецептора епідермального фактора росту (EGFR), для терапії першої лінії в дорослих пацієнтів із місцево-поширеним або метастатичним НДКРЛ, у пухлинах яких наявні мутації гена EGFR: делеція в екзоні 19 або заміна в екзоні 21 (L858R), як ад'ювантна терапія після повної резекції пухлини в пацієнтів з НДКРЛ, у пухлинах яких наявні мутації EGFR: делеція в екзоні 19 або заміна в екзоні 21 (L858R), а також як монотерапія для пацієнтів із місцево-поширеним, нерезектабельним (стадія III) НДКРЛ, у пухлинах яких наявні мутації EGFR (делеція в екзоні 19 або заміна в екзоні 21 [L858R]) та у яких захворювання не прогресувало під час або після хімієпроменевої терапії на основі платини. 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 хімієтерапією на основі платини для терапії першої лінії в дорослих пацієнтів із місцево-поширеним або метастатичним НДКРЛ, у пухлинах яких наявні мутації гена EGFR: делеція в екзоні 19 або заміна в екзоні 21 (L858R).

VI.2 РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ, ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО 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 поради на маркуванні упаковки лікарського засобу.
- Дозволений розмір упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу.
- Категорія відпуску лікарського засобу — спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати його 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 періодично оновлюваних звітів із безпеки лікарського засобу (PSUR), 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 можна було безпечно приймати лікарський засіб. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики — це проблеми, для яких існує достатньо доказів зв'язку із 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 28. Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

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

VI.2.2 Резюме важливих ризиків

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

Таблиця 29. Важливий ідентифікований ризик — інтерстиціальна хвороба легень

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докладні повідомлення про випадки пневмоніту були отримані з клінічних досліджень та досвіду післяреєстраційного застосування. Вони узгоджуються зі встановленим профілем безпеки інгібіторів тирозинкінази (ІТК) EGFR. У дослідженні ADAURA (дата припинення збору даних [ПЗД] 11 квітня 2022 р.) спостерігався дисбаланс: у групі осимертинібу ІХЛ/пневмоніт було зареєстровано в 11 пацієнтів (3,3%), а в групі плацебо — в жодного пацієнта. У дослідженні FLAURA2 частота виникнення та ступінь тяжкості випадків ІХЛ/пневмоніту були порівнянними в обох групах (3,3% в групі осимертиніб + хіміотерапія та 3,6% в групі монотерапії осимертинібом). Це вказує на відсутність впливу на цей ризик у разі комбінації осимертинібу з хіміотерапією, такою як пеметрексед і хіміотерапія на основі платини. Загалом у дослідженні LAURA побічні реакції (ПР) у вигляді ІХЛ/пневмоніту були зареєстровані у малої, але чисельно більшої частки пацієнтів у групі осимертинібу (11 [7,7%]) порівняно із сукупними даними щодо безпеки монотерапії осимертинібом (73 [4,0%]). Під час аналізу даних дослідження не спостерігалось сигналів безпеки щодо збільшення частоти та/або тяжкості цих реакцій.
Фактори ризику та групи ризику	До факторів ризику належать, зокрема, попередня хіміотерапія, попередня променева терапія легень, наявна паренхіматозна хвороба легень, метастатичне захворювання легень, супутня легенева інфекція (Cataldo et al 2011) та попередня чи поточна ІО (імуноонкологічна) терапія (Adderley et al 2021). Kudoh з колегами повідомляють, що до інших чинників ризику ІХЛ належать старший вік, низький функціональний статус за шкалою ECOG (≥ 2), паління, нещодавно встановлений діагноз НДКРЛ, зменшення нормального об'єму легень при комп'ютерній томографії, наявна хронічна ІХЛ, супутнє захворювання серця та приналежність до японської етнічної групи (Kudoh et al 2008). У дослідженні методом «випадок – контроль» 227 хворих на ІХЛ з Дослідного консорціуму легеневих тканин, що базується в США, мутація EGF, асоційована зі змінами рівня EGF та підвищенням ризику раку, також продемонструвала підвищений ризик ІХЛ (відношення шансів [ВШ] = 1,33, 95% довірчий інтервал [ДІ] = 1,07–1,66, $P = 0,0099$), причому частота алеля А була значно вищою в групі виникнення випадків (64%) ніж у контрольній групі (57%). Асоціація з генотипом залишалася значною після коригування за віком і 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. У ЛВ наведено пораду для пацієнтів повідомляти про відповідну історію хвороби до початку лікування та/або про будь-які відповідні симптоми під час лікування.

Таблиця 30. Важливий ідентифікований ризик — серцева недостатність

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	У фармакологічних дослідженнях <i>in vitro</i> було показано, що осимертиніб та метаболіти AZ5104 та AZ7550 інгібують HER2 (рецептор епідермального фактора росту 2 типу) (також відомий як <i>erbB2</i>) в контексті ракових клітинних ліній. Інгібування HER2 раніше пов'язували 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 інгібуюванням HER2 та зниженням ФВЛШ не є переконливим (Ades et al 2014, Ewer et al 2014, Perez et al 2008). Крім того, було продемонстровано, що новітні інгібітори HER2 (наприклад, афатиніб) не асоційовані з цим ризиком (Ewer et al 2015). При аналізі даних, отриманих у дослідженні AURA3, відзначався числовий дисбаланс між двома групами лікування (ТАГРІССО в порівнянні з хіміотерапією) в кількості пацієнтів із ПР, виявленими за стандартними запитами із використанням термінів MedDRA (SMQ) щодо серцевої недостатності або кардіоміопатії, та у зниженні ФВЛШ. 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 хіміотерапія (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 + хіміотерапія 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 хіміотерапії не зазнав впливу, який би вимагав додаткових заходів з мінімізації ризику або подальшої характеристики ризиків. У дослідженні LAURA не спостерігалось помітних відмінностей між групами лікування щодо скоротливості серця (що характеризується показниками ФВЛШ). ПР за груповим терміном «реакції з боку серця» (SMQ кардіоміопатія або серцева недостатність) виникли в 1 пацієнта (0,7%) у групі осимертинібу та в жодного пацієнта у групі плацебо.
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 внаслідок інфаркту міокарда;
- 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.

Для полегшення оцінки потенційних факторів ризику зміни показників ФВЛШ (як прогностичного чинника небажаних клінічних наслідків серцевої недостатності) у пацієнтів, які отримували лікування осимертинібом, було проведено аналіз залежності «експозиція – відповідь» з метою вивчення потенційного зв'язку між фармакокінетичною (ФК) експозицією осимертинібу та зменшенням мінімальної або максимальної зміни показника ФВЛШ відносно вихідного рівня та подіями ФВЛШ, з використанням даних досліджень AURA, AURA2, AURA3 та FLAURA. Аналіз не виявив коваріатів, які потенційно впливають на зв'язок між експозицією та ймовірністю настання події ФВЛШ, хоча деякі дані свідчили про те, що пацієнти європейської 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 Заплановані заходи в післяреєстраційному періоді

VI.2.3.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Не застосовується.

VI.2.3.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку

Немає інших поточних чи запланованих досліджень в плані післяреєстраційного розвитку.