

Viktig risikominimerings- informasjon

om ILD/pneumonitt ved
behandling med ENHERTU®
(trastuzumabderukstekan)

▼ **ENHERTU®** (trastuzumabderukstekan)

Veiledning for helsepersonell

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.



Denne veiledningen for helsepersonell

- ▶ gis til helsepersonell og må leses før forskrivning og administrering av ENHERTU®.
- ▶ er et viktig verktøy for å sikre tidlig påvisning og diagnostisering av ILD/pneumonitt, for å oppnå rask og riktig behandling og minimere alvorlige utfall.
- ▶ er en påminnelse om å gi et pasientkort til alle pasienter som får behandling med ENHERTU® for første gang eller som ber om å få et nytt kort.

Alle mulige bivirkninger er ikke listet opp i denne veiledningen.

For mer informasjon og bivirkninger og sikkerhet ved bruk av ENHERTU®, se preparatomtalen (SPC) på www.legemiddelverket.no.

Hva er ENHERTU®?

ENHERTU® er et HER2-rettet antistoff- og topoisomerasehemmerkonjugat (for informasjon om godkjente indikasjoner, se preparatomtale).

Hva er interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt?

ILD er en vid betegnelse for en gruppe diffuse, parenkymale lungesykdommer som gir uspesifikk hoste, feber og kortpustethet (dyspné), inkludert pneumonitt og idiopatisk lungefibrose (ukjent årsak).

Risiko for ILD/pneumonitt med ENHERTU®

Interstitiell lungesykdom (ILD) og pneumonitt, inkludert fatale tilfeller, har blitt rapportert med ENHERTU®. I kliniske studier forekom bekreftet ILD hos ca. 15% av pasientene behandlet med ENHERTU®, selv om frekvensene varierer etter tumortyper. Mer enn 80% var enten av grad 1 eller grad 2. Hendelser av grad 5 forekom hos ca. 2% av pasientene. Median tid til første forekomst var omtrent 5 måneder. Flere detaljer er tilgjengelig i preparatomtale.¹

Påvisning og minimering av ILD/pneumonitt

Tidlig diagnostisering og riktig behandling av ILD/pneumonitt er avgjørende for å minimere alvorlige utfall. Pasienter skal monitoreres nøye og behandling skal startes ved første mistanke om ILD/pneumonitt (f.eks. hoste, kortpustethet i hvile eller anstrengelse, feber, ikke annen forklart tretthet, redusert oksygenmetning eller andre nye eller forverrede pustevansker). Sett i gang behandling umiddelbart ved første mistanke om ILD/pneumonitt. En høyere forekomst av klasse 1 og 2 ILD/pneumonitt er observert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye.

Utredning av mistenkt ILD/pneumonitt

Alle tegn på ILD/pneumonitt skal umiddelbart utredes og behandles.

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

- ▶ Vurder ytterligere evalueringer, som bør omfatte:
 - CT med høy oppløsning⁴
 - Konsultasjon med lungelege (konsultasjon for infeksjøs sykdom, hvis klinisk indisert)
 - Bronkoskopi og bronkoalveolær lavage, hvis klinisk indisert og gjennomførbart
 - Lungefunksjonstester (inkludert FVC- og CO-difunderende kapasitet) og pulsoksimetri (SpO₂)
 - Kliniske laboratorieprøver
 - Arterielle blodgasser, hvis klinisk indisert
 - Blodkultur, blodcelletall, differensialtelling av leukocytter, CRP, markører forbundet med interstitiell pneumoni (KL-6, SP-A, SP-D)⁵
 - Covid-19 (SARS-CoV-2) test

Generelle risikofaktorer knyttet til ILD/pneumonitt relatert til andre legemidler

Det er ennå ikke kjent hvilke mekanismer som gjør at ENHERTU® kan forårsake ILD.⁶

Generelle risikofaktorer for utvikling av legemiddelindusert ILD varierer avhengig av sykdom, legemiddel og populasjonen som vurderes, og kan omfatte følgende:^{7,8,9}

- ▶ **Pasienthistorikk med ILD eller lungesykdom:** underliggende lungesykdom og redusert lungefunksjon er viktige risikofaktorer for legemiddelindusert ILD^{7,9,10,11}
- ▶ **Dårlig almenntilstand:** ved kreftsykdom kan dårlig almenntilstand eller metastaserende sykdom øke risikoen for legemiddelindusert ILD⁸
- ▶ **Røykestatus:** røykere har økt risiko for legemiddelindusert ILD⁷
- ▶ **Høy alder:** eldre, spesielt de over 60 år, kan ha signifikant høyere risiko for legemiddelindusert ILD^{7,9,11}
- ▶ **Etnisitet:** japanske og afro-amerikanske pasienter kan ha økt risiko for legemiddelindusert ILD^{9,12}
- ▶ **Menn:** menn kan ha økt risiko for legemiddelindusert ILD^{7,11}
- ▶ **Tidligere behandling:** tidligere kjemoterapi, behandling med flere kjemoterapiregimer, strålebehandling av thorax og kombinasjonsbehandling med flere målrettede legemidler med eller uten cytotoksiske midler kan øke en pasients risiko for legemiddelindusert ILD^{7,8,9}

Instruksjoner for behandling av mistenkt ENHERTU®-relatert ILD/pneumonitt:

Målet med ILD-behandling er å dempe inflammasjon og forhindre irreversibel fibrose med mulig fatalt utfall.⁹ Kortikosteroidbehandling anses å være mest effektiv under den inflammatoriske fasen av ILD.⁷ Noen ganger kan ILD opptre akutt og utvikle seg raskt. Hensiktsmessig behandling for ILD bør settes i gang umiddelbart i henhold til behandlingsveiledningen nedenfor når ILD er mistenkt og justeres hvis en annen etiologi er identifisert.

CTCAE-grad	Beskrivelse	Behandlingsendring													
Grad 1	Asymptomatisk; kun kliniske eller diagnostiske observasjoner; intervensjon ikke indisert	<p>Avbryt ENHERTU® til bedring til grad 0, deretter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hvis bedring innen 28 dager eller mindre fra dato for inntreden, oppretthold dosen. • hvis bedring etter mer enn 28 dager fra dato for inntreden, reduser dosen ett nivå. 													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Behandlingsplan for dosereduksjon</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Initial dose</td> <td>5,4 mg/kg</td> <td>6,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Første dosereduksjon</td> <td>4,4 mg/kg</td> <td>5,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Andre dosereduksjon</td> <td>3,2 mg/kg</td> <td>4,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Ytterligere dosereduksjon om nødvendig</td> <td>Seponer behandling</td> <td>Seponer behandling</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Vurder kortikosteroidbehandling ved første mistanke om ILD/pneumonitt (f.eks. $\geq 0,5$ mg/kg/døgn prednisolon eller tilsvarende). 	Behandlingsplan for dosereduksjon			Initial dose	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg	Første dosereduksjon	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg	Andre dosereduksjon	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg	Ytterligere dosereduksjon om nødvendig
Behandlingsplan for dosereduksjon															
Initial dose	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg													
Første dosereduksjon	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg													
Andre dosereduksjon	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg													
Ytterligere dosereduksjon om nødvendig	Seponer behandling	Seponer behandling													
Grad 2	Symptomatisk; medisinsk intervensjon indisert; begrenser hverdagsaktiviteter	<p>Seponer ENHERTU® permanent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Start umiddelbart kortikosteroidbehandling (f.eks. ≥ 1 mg/kg/døgn prednisolon eller tilsvarende) ved første mistanke om ILD/pneumonitt og fortsett i minst 14 dager. • Trapp deretter gradvis ned over minst 4 uker. 													
Grad 3	Alvorlige symptomer; begrenser hverdagsaktiviteter; oksygen indisert														
Grad 4	Livstruende respirasjonshemming; umiddelbar intervensjon indisert (f.eks. trakeotomi eller intubering)														
Grad 5	Dødsfall														

Gradering basert på NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)¹³

Samtalepunkter til pasientbesøk (første eller påfølgende)

På første besøk (før forskrivning av ENHERTU®):

- ▶ Informer om at pasienten kan få alvorlige og muligens dødelige bivirkninger i form av lungeproblemer.
- ▶ Sjekk om pasienten tidligere har hatt ILD/pneumonitt, annen samtidig lungesykdom, eller kortikosteroidbehandling.
- ▶ Sjekk for tegn og symptomer på lungeproblemer.
- ▶ Informer pasienten om at tidlig diagnostisering og riktig behandling av tilfeller av ILD/pneumonitt er avgjørende for å minimere alvorlige utfall.
- ▶ Instruer pasienten om å kontakte deg umiddelbart selv ved milde tegn eller symptomer av ILD/pneumonitt, da noen hendelser kan forverres raskt hvis de ikke behandles. Pasienten bør søke øyeblikkelig medisinsk hjelp og bør vise pasientkortet til lege(r) ved andre helseinstitusjon(er) dersom den behandelende onkologen ikke er tilgjengelig.
- ▶ Instruer pasienten om å ikke behandle symptomene selv.
- ▶ Gi pasienten pasientkortet og diskuter behandlingen med pasienten før oppstart av behandling med ENHERTU®.
- ▶ Fyll ut pasientkortet og minn pasienten om å alltid ha det med seg.

På alle besøk:

- ▶ Sjekk for tegn og symptomer på lungeproblemer.
- ▶ Minn pasienten om at tidlig diagnostisering og riktig behandling av lungeproblemer er avgjørende for å minimere livstruende komplikasjoner.
- ▶ Minn pasienten om viktigheten av å møte til avtalte besøk.
- ▶ Sjekk om pasienten har pasientkortet.

Mulige spørsmål til pasientene for å bidra til tidlig påvisning av ILD/pneumonitt:

- ▶ Har du nylig hatt hoste? Er det en tørrhoste?
- ▶ Har du hatt kortpustethet, særlig under eller etter fysisk aktivitet?
- ▶ Har du hatt nye puste- eller luftveisproblemer?
- ▶ Hvis du allerede har luftveisproblemer, har de blitt verre?
- ▶ Har du hatt feber?
- ▶ Har du følt deg trett?
- ▶ Røyker du eller bruker du e-sigaretter?

Melding av mistenkte bivirkninger

- ▶ **Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.**

Referanser

1. Preparatomtale (SPC). **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. Published November 27, 2017.