

Tärkeää tietoa
interstitiaalisen
keuhkosairauden
(ILD) / pneumoniitin
riskin pienentämisestä
ENHERTU®-hoidon
(trastutumabi-
derukstekaani)
aikana

Terveydenhuollon ammattilaisen opas

▼ Tähän lääkevalmisteseeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista Fimealle: [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi). Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

Tämä terveydenhuollon ammattilaisen opas

- ▶ toimitetaan terveydenhuollon ammattilaisille luettavaksi ennen ENHERTU®-valmisteen määräämistä ja antoa
- ▶ on tärkeä työkalu, jolla varmistetaan, että ILD/pneumoniitti tunnistetaan ja diagnosoidaan ajoissa sekä hoidetaan ripeästi ja asianmukaisesti, jotta vakavilta seurauksilta vältytään
- ▶ muistuttaa potilaskortin antamisesta kaikille potilaille, jotka saavat ENHERTU®-hoitoa ensimmäistä kertaa tai uutta kappaletta pyydettyään.

Tässä oppaassa ei luetella kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia. Lue ENHERTU®-valmisteyhteenvedosta täydelliset tiedot annostuksesta, varoituksista ja varotoimista.

Mitä ENHERTU® on?

ENHERTU® on HER2-reseptoriin kohdistuvan vasta-aineen ja topoisomeraasin estäjän konjugaatti. Katso tiedot hyväksytyistä käyttöaiheista valmisteyhteenvedosta.

Mikä on interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) / pneumoniitti?

ILD on kattotermi ryhmälle monimuotoisia parenkymaalisia keuhkosairauksia, jotka ilmenevät epäspesifisenä yskänä, kuumeena ja hengenahdistuksena (dyspnea). Tällaisia sairauksia ovat esimerkiksi pneumoniitti ja idiopaattinen (tuntemattomasta syystä johtuva) keuhkofibroosi.

ILD:n/pneumoniitin riski ENHERTU®-hoidon yhteydessä

Interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) ja pneumoniittia on raportoitu ENHERTU®-hoidon yhteydessä. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Kliinisissä tutkimuksissa ILD:tä ilmeni noin 15 %:lla potilaista, jotka saivat ENHERTU®-hoitoa, vaikka määrät vaihtelevat kasvaintyypeittäin. Yli 80 %:a tapauksista olivat asteen 1 tai asteen 2 tapahtumia. Asteen 5 tapahtumia ilmeni noin 2 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäiseen esiintymään oli noin 5 kuukautta. Lisätietoja on valmisteyhteenvedossa.¹

ILD:n/pneumoniitin tunnistaminen ja riskin pienentäminen

ILD-/pneumoniittitapahtumat on diagnosoitava ajoissa ja hoidettava asianmukaisesti vakavien seurausten välttämiseksi. Potilaiden vointia on seurattava tiiviisti ja heitä on ohjeistettava ilmoittamaan heti, jos he havaitsevat ILD:n/pneumoniitin oireita. Oireita voivat olla esim. yskä, hengenahdistus levossa tai rasituksessa, kuume, ei muuten selitetty väsymys, happisaturaation väheneminen, tai muut uudet tai pahenevat hengitysvaikeudet. Jos epäilet potilaallasi ILD:tä/pneumoniittia, aloita sen hoito välittömästi. Potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on havaittu korkeampi ilmaantuvuus asteen 1 ja 2 ILD:lle/pneumoniitille. Seuraa huolellisesti potilaita, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

ILD-/pneumoniittiepäilyn selvittely

Kaikki ILD:n/pneumoniitin merkit on tutkittava viipymättä.

Jos ILD:tä/pneumoniittia epäillään^{2,3}

- ▶ Harkitse lisätutkimuksia, joita voivat olla esimerkiksi
 - korkean resoluution TT⁴
 - keuhkolääkärin konsultointi (infektiosairauksien erikoislääkärin konsultointi klinisen tarpeen mukaan)
 - bronkoskopia ja bronkoalveolaarinen huuhtelu, mikäli se on kliinisesti tarpeellista ja mahdollista toteuttaa
 - keuhkojen toimintakokeet (mukaan lukien FVC ja CO-diffuusiokapasiteetti) ja pulssioksimetria (SpO₂)
 - kliiniset laboratorioskokeet
 - valtimoverikaasuanalyysi, mikäli se on kliinisesti tarpeellista
 - veriviljely, verisoluarvot, valkosolujen erittelylaskenta, CRP, interstitiaalisen keuhkokuumeen merkkiaineet (KL-6, SP-A, SP-D)⁵
 - Covid-19 (SARS-CoV-2) -testi

Muihin lääkkeisiin ja ILD:hen/pneumoniittiin liittyvät yleiset riskitekijät

Tarkkoja mekanismeja, joiden kautta ENHERTU® voi aiheuttaa ILD:tä, ei vielä tunneta.⁶

Lääkeaineen aiheuttaman ILD:n kehittymisen yleiset riskitekijät riippuvat sairaudesta, lääkkeestä ja potilasryhmästä, ja niitä ovat esimerkiksi seuraavat.^{7,8,9}

- ▶ **Aiempi ILD tai keuhkosairaus:** olemassa oleva keuhkosairaus ja heikentynyt keuhkojen toiminta ovat lääkeaineen aiheuttaman ILD:n tärkeitä riskitekijöitä^{7,9,10,11}
- ▶ **Heikko yleiskunto:** syöpätautien kohdalla heikko toimintakyky tai metastasoitunut tauti voivat suurentaa lääkeaineen aiheuttaman ILD:n riskiä⁸
- ▶ **Tupakointi:** tupakointi suurentaa lääkeaineen aiheuttaman ILD:n riskiä⁷
- ▶ **Korkea ikä:** lääkeaineen aiheuttaman ILD:n riski voi olla merkittävästi suurentunut iäkkäillä, etenkin yli 60-vuotiailla potilailla^{7,9,11}
- ▶ **Etninen tausta:** lääkeaineen aiheuttaman ILD:n riski voi olla suurentunut japanilaisilla ja afroamerikkalaisilla potilailla^{9,12}
- ▶ **Miessukupuoli:** lääkeaineen aiheuttaman ILD:n riski voi olla suurentunut miehillä^{7,11}
- ▶ **Aiemmat hoidot:** lääkeaineen aiheuttaman ILD:n riski voi olla suurentunut, jos potilas on aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa, useita solunsalpaajahoitoja, rintakehän alueen sädehoitoa tai yhdistelmähoitoa useilla molekulaarisilla täsmälääkkeillä joko sytotoksisten lääkkeiden kanssa tai ilman niitä.^{7,8,9}

ENHERTU®-hoitoon liittyvän ILD-/pneumoniittiepäilyn hoito-ohjeet:

Hoidolla tulee pyrkiä hillitsemään tulehdusta ja ehkäisemään pysyvä ja mahdollisesti kuolemaan johtava fibroosi.⁹ Kortikosteroidihoidon katsotaan olevan tehokkain ILD:n tulehdusvaiheessa. Joskus ILD voi ilmaantua akuutisti ja edetä nopeasti.⁷ ILD:tä epäilläessä tulee asianmukainen hoito aloittaa viipymättä alla olevan hoito-ohjeen mukaisesti. Jos ILD-epäily osoittautuu vääräksi, muuta hoitosuunnitelma uuteen diagnoosiin sopivaksi.

CTCAE-aste	Kuvaus	Hoidon muutos															
Aste 1	Oireeton; vain kliinisiä tai diagnostisia havaintoja; interventio ei ole tarpeen	<p>Keskeytä ENHERTU®-hoito, kunnes haittavaikutus paranee asteeseen 0, ja sen jälkeen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jos haittavaikutus on parantunut 28 vuorokauden sisällä hoidon aloittamisesta tai aiemmin, pidä annos samana • jos haittavaikutus on parantunut yli 28 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta, annosta on pienennettävä yhdellä tasolla. <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Annoksen pienentämisen aikataulu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Annettava annos</td> <td>5,4 mg/kg</td> <td>6,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Ensimmäinen pienennetty annos</td> <td>4,4 mg/kg</td> <td>5,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Toinen pienennetty annos</td> <td>3,2 mg/kg</td> <td>4,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Jos annosta tarvitsee yhä pienentää</td> <td>Lopeta hoito</td> <td>Lopeta hoito</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Harkitse kortikosteroidihoitoa heti, kun ILD:tä/pneumoniittia epäillä (esim. $\geq 0,5$ mg/kg/vrk prednisolonia tai vastaavaa). 	Annoksen pienentämisen aikataulu			Annettava annos	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg	Ensimmäinen pienennetty annos	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg	Toinen pienennetty annos	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg	Jos annosta tarvitsee yhä pienentää	Lopeta hoito	Lopeta hoito
Annoksen pienentämisen aikataulu																	
Annettava annos	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg															
Ensimmäinen pienennetty annos	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg															
Toinen pienennetty annos	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg															
Jos annosta tarvitsee yhä pienentää	Lopeta hoito	Lopeta hoito															
Aste 2	Oireellinen; lääketieteellinen interventio on tarpeen; rajoittaa välineellisiä päivittäistoimintoja	<p>Lopeta ENHERTU®-hoito pysyvästi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aloita kortikosteroidihoito (esim. ≥ 1 mg/kg/vrk prednisolonia tai vastaavaa) heti, kun ILD:tä/pneumoniittia epäillä, ja jatka sitä vähintään 14 vuorokautta. 															
Aste 3	Vaikeita oireita; rajoittaa henkilökohtaisia päivittäistoimia; lisähappi on tarpeen	<ul style="list-style-type: none"> • Sen jälkeen annostusta on pienennettävä asteittain vähintään 4 viikon kuluessa. 															
Aste 4	Henkeä uhkaava hengitystoimintojen heikentyminen; kiireellinen interventio on tarpeen (esim. trakeotomia tai intubointi)																
Aste 5	Kuolema																

Vaikeusasteet ovat National Cancer Institute (NCI) -laitoksen haittavaikutusten yleisten termikriteerien (CTCAE) mukaisia¹³

Keskustelunaiheita potilaan vastaanottokäynnille (ensimmäiselle tai myöhemmille)

Ensimmäisellä käynnillä (ennen ENHERTU®-valmisteen määräämistä):

- ▶ Kerro potilaalle, että haittavaikutuksena voi esiintyä vakavia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia keuhko-ongelmia.
- ▶ Tarkista, onko potilaalla ollut aiemmin ILD/pneumoniitti tai muita keuhkosairauksia, ja onko potilasta hoidettu aiemmin kortikosteroideilla.
- ▶ Tutki potilas keuhko-ongelmiin viittaavien merkkien ja oireiden varalta.
- ▶ Kerro potilaalle, että ILD-/pneumoniittitapahtumat on diagnosoitava ajoissa ja hoidettava asianmukaisesti vakavien seurausten välttämiseksi.
- ▶ Kehota potilasta ottamaan välittömästi yhteyttä sinuun, jos hänelle kehittyy lieviäkin merkkejä tai oireita ILD:stä/pneumoniitista, sillä jotkin tapahtumat voivat hoitamattomina pahentua nopeasti. Potilaan tulee hakea välitöntä lääketieteellistä apua ja näyttää potilaskortti muille lääkäreille, jos hoitava onkologi ei ole tavattavissa.
- ▶ Kerro potilaalle, että oireita ei pidä yrittää hoitaa itse.
- ▶ Anna potilaalle potilaskortti ja keskustele ENHERTU®-hoidosta hänen kanssaan ennen hoidon aloittamista.
- ▶ Täytä potilaskortti ja muistuta potilasta pitämään se aina mukana.

Kaikilla käynneillä:

- ▶ Tutki potilas keuhko-ongelmiin viittaavien merkkien ja oireiden varalta.
- ▶ Muistuta potilasta siitä, että keuhko-ongelmat on diagnosoitava ajoissa ja hoidettava asianmukaisesti henkeä uhkaavien komplikaatioiden välttämiseksi.
- ▶ Muistuta potilasta siitä, että sovituille käynneille tuleminen on tärkeää.
- ▶ Tarkista, että potilas pitää potilaskorttia aina mukanaan.

Kysymyksiä, joita potilaalle voi esittää ILD:n/pneumoniitin varhaisvaiheen diagnosoinnin helpottamiseksi:

- ▶ Onko sinulla ollut viime aikoina yskää? Onko se kuivaa yskää?
- ▶ Onko sinulla ollut hengenahdistusta etenkin liikunnan aikana tai sen jälkeen?
- ▶ Onko sinulla esiintynyt mitään uusia hengitysvaikeuksia tai hengitystieongelmia?
- ▶ Jos sinulla on ollut hengitystieongelmia jo ennestään, ovatko ne pahentuneet?
- ▶ Onko sinulla ollut kuumetta?
- ▶ Oletko tuntenut olosi väsyneeksi?
- ▶ Tupakoitko tai käytätkö sähkö tupakkaa?

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

► **Ilmoita epäillyistä haittavaikutuksista: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA; www.fimea.fi; FIMEA.EV@fimea.fi**

TBND-PharmacovigilanceNordics@daiichi-sankyo.eu

Viitteet

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. Published November 27, 2017.