

Tematy do omówienia podczas wizyty pacjenta (pierwsza lub kolejne)

Podczas pierwszej wizyty (przed przepisaniem leku ENHERTU®) należy:

- ▶ poinformować pacjenta, że mogą wystąpić ciężkie i potencjalnie śmiertelne działania niepożądane w postaci chorób płuc
- ▶ sprawdzić, czy u pacjenta w wywiadzie występuje śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc albo współistniejące choroby płuc, oraz leczenie kortykosteroidami
- ▶ zbadać, czy są podmiotowe i przedmiotowe objawy problemów z płucami
- ▶ poinformować pacjenta, że wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie w przypadku wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc są niezbędne, aby ograniczyć poważne następstwa do minimum
- ▶ poinstruować pacjenta, aby natychmiast skontaktował się z lekarzem, jeśli wystąpią nawet łagodne oznaki lub objawy choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc, ponieważ niektóre zdarzenia mogą się szybko pogorszyć, jeśli nie są leczone. Pacjent powinien natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną i powinien pokazać Kartę Pacjenta lekarzowi(-om) w innej placówce(-kach) zdrowia, jeśli lekarz onkolog prowadzący nie jest dostępny
- ▶ powiedzieć pacjentowi, aby sam nie leczył objawów
- ▶ przekazać pacjentowi Kartę Pacjenta i omówić leczenie przed rozpoczęciem stosowania leku ENHERTU®
- ▶ wypełnić Kartę Pacjenta i przypomnieć pacjentowi, aby Kartę miał zawsze przy sobie.

Podczas wszystkich wizyt:

- ▶ zbadać, czy są podmiotowe i przedmiotowe objawy problemów z płucami
- ▶ przypominać pacjentowi, że wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie w przypadku wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc są niezbędne, aby ograniczyć zagrażające życiu powikłania do minimum
- ▶ przypominać pacjentowi, jak ważne jest zgłaszanie się na wizyty zgodnie z harmonogramem
- ▶ należy sprawdzić, czy pacjent posiada Kartę Pacjenta.

Ewentualne pytania, które należy zadać pacjentom w celu wczesnego zidentyfikowania śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc:

- ▶ Czy pacjent ostatnio kasłał? Czy to suchy kaszel?
- ▶ Czy wystąpiły duszności, szczególnie podczas wysiłku fizycznego lub po wysiłku?
- ▶ Czy wystąpiły jakieś nowe problemy z oddychaniem lub drogami oddechowymi?
- ▶ Czy nastąpiło pogorszenie istniejących problemów z drogami oddechowymi?
- ▶ Czy pacjent miał gorączkę?
- ▶ Czy pacjent odczuwał zmęczenie?
- ▶ Czy pacjent pali papierosy albo używa e-papierosów?

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych leku

- ▶ Prosimy zgłaszać podejrzewane działania niepożądane do [PatientSafety.Poland@astrazeneca.com](mailto:PatientSafety.Poland@astrazeneca.com).

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Ważne informacje dotyczące minimalizacji ryzyka

wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc podczas leczenia lekiem ENHERTU® (trastuzumab-derukstekan)

Przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia

Piśmiennictwo

1. EU SmPC. 2. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018; 7 (10): 356. 8. Yonemori K, Hirakawa A, Kawachi A i wsp. Drug induced interstitial lung disease in oncology phase I trials. *Cancer Sci.* 2016; 107 (12): 1830-1836. 9. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T i wsp. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012; 6: 63-74. 10. Sakurada T, Kakiuchi S, Tajima S i wsp. 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 i wsp. 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.



Przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia

- ▶ jest przeznaczony dla lekarzy do przeczytania przed przepisaniem i podaniem produktu leczniczego ENHERTU®
- ▶ jest ważnym narzędziem zapewniającym wczesne zidentyfikowanie i stwierdzenie śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc, aby umożliwić szybkie i odpowiednie leczenie oraz zminimalizować poważne następstwa
- ▶ przypomina o rozesłaniu karty pacjenta każdemu pacjentowi otrzymującemu produkt leczniczy ENHERTU® po raz pierwszy lub jeśli pacjent poprosi o nowy egzemplarz.

W Przewodniku nie są wymienione wszystkie możliwe działania niepożądane. Należy przeczytać charakterystykę produktu leczniczego ENHERTU®, aby uzyskać szczegółowe informacje, w tym zawarte w punktach Dawkowanie oraz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Co to jest lek ENHERTU®?

ENHERTU® jest koniugatem przeciwciała ukierunkowanego na HER2 z inhibitorem topoizomerazy (informacje na temat zatwierdzonych wskazań, patrz aktualna, zatwierdzona ChPL).

Co to jest śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc?

Śródmiąższowa choroba płuc to szerokie określenie grupy rozlanych, miąższowych zaburzeń w obrębie płuc, które objawiają się nieswoistym kaszlem, gorączką i dusznością i które obejmują zapalenie płuc i idiopatyczne zwłóknienie płuc (o nieznanej etiologii).

Ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc w związku z produktem leczniczym ENHERTU®

Podczas stosowania produktu leczniczego ENHERTU® zgłaszano śródmiąższową chorobę płuc i zapalenie płuc, w tym przypadki śmiertelne. W badaniach klinicznych u około 15% pacjentów wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc potwierdzona w niezależnym przeglądzie, chociaż częstości różnią się w zależności od rodzaju guza. Ponad 80% z nich miało stopień 1. lub 2. wg CTCAE. U około 2% pacjentów wystąpiła śmiertelna śródmiąższowa choroba płuc. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc wynosiła około 5 miesięcy. Więcej szczegółów można znaleźć w EU ChPL<sup>1</sup>.

Zidentyfikowanie i ograniczenie do minimum śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc

Wczesne rozpoznanie i odpowiednie postępowanie w przypadku wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc jest niezbędne, aby ograniczyć poważne następstwa do minimum. Pacjentów należy ściśle monitorować i doradzić, aby natychmiast zgłaszali oznaki lub objawy choroby śródmiąższowej płuc/ zapalenia płuc (np. kaszel, duszność spoczynkowa lub wysiłkowa, gorączka, niewyjaśnione inaczej zmęczenie, zmniejszenie saturacji tlenem i/lub wszelkie inne nowe lub nasilające się objawy ze strony układu oddechowego). Postępowanie przy pierwszym podejrzeniu choroby śródmiąższowej płuc /zapalenia płuc należy podjąć niezwłocznie. Większą częstość występowania choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc stopnia 1. i 2. obserwowano u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek powinni być uważnie monitorowani.

Badania wykonywane w przypadku podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc

Należy niezwłocznie zbadać wszelkie oznaki choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc.

W przypadku podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc<sup>2,3</sup>

- ▶ Należy rozważyć przeprowadzenie dalszych ocen, które powinny obejmować:
  - tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości (HRCT)<sup>4</sup>
  - konsultację lekarza pulmonologa (konsultacja w kierunku choroby zakaźnej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi)
  - bronchoskopię i płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe, jeśli jest to klinicznie wskazane i wykonalne
  - testy czynnościowe płuc (w tym zdolność dyfuzyjna FVC i CO) oraz pulsoksymetrię (SpO<sub>2</sub>)
  - kliniczne badania laboratoryjne:
    - gazometrię krwi tętniczej, jeśli jest to klinicznie wskazane
    - posiew krwi, morfologię krwi, różnicową liczbę białych krwinek, białko C-reaktywne (CRP), markery związane ze śródmiąższowym zapaleniem płuc (KL-6, SP-A, SP-D)<sup>5</sup>
    - test na Covid-19 (SARS-CoV-2).

Ogólne czynniki ryzyka dotyczące śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc w związku z innymi lekami

Dokładne mechanizmy, za pośrednictwem których lek ENHERTU® może powodować śródmiąższową chorobę płuc, nie są jeszcze znane<sup>6</sup>.

Ogólne czynniki ryzyka wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc spowodowanej lekami różnią się w zależności od danej choroby, leku i populacji oraz obejmują<sup>7,8,9</sup>:

- ▶ **śródmiąższową chorobę płuc lub choroby płuc w wywiadzie:** istniejąca wcześniej choroba płuc i zaburzenia czynności płuc są ważnymi czynnikami ryzyka wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc spowodowanej lekami<sup>7,9,10,11</sup>
- ▶ **zły stan zdrowia:** u pacjentów onkologicznych zły stan sprawności lub choroba przerzutowa mogą zwiększać ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc spowodowanej lekami<sup>8</sup>
- ▶ **palenie tytoniu:** palacze są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc spowodowanej lekami<sup>7</sup>
- ▶ **podeszły wiek:** osoby starsze, zwłaszcza powyżej 60. roku życia, mogą być bardziej narażone na wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc spowodowanej lekami<sup>7,9,11</sup>
- ▶ **pochodzenie etniczne:** pacjenci z Japonii lub Afroamerykanie mogą być bardziej narażeni na wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc spowodowanej lekami<sup>9,12</sup>
- ▶ **płeć męską:** mężczyźni mogą być bardziej narażeni na wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc spowodowanej lekami<sup>7,11</sup>
- ▶ **wcześniejsze leczenie:** wcześniejsza chemioterapia, leczenie wielokrotnymi schematami chemioterapii, radioterapia klatki piersiowej i leczenie skojarzone wieloma środkami ukierunkowanymi molekularnie wraz z lekami cytotoksycznymi lub bez tych leków mogą zwiększać ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc spowodowanej lekami<sup>7,8,9</sup>

Postępowanie w przypadku podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc w związku ze stosowaniem produktu leczniczego ENHERTU®:

Celem leczenia choroby śródmiąższowej płuc jest zahamowanie stanu zapalnego i zapobieganie nieodwracalnemu zwłóknieniu, które może prowadzić do zgonu<sup>9</sup>. Uważa się, że leczenie kortykosteroidami jest najskuteczniejsze w fazie zapalnej choroby śródmiąższowej płuc<sup>7</sup>. Czasami choroba śródmiąższowa płuc może mieć ostry przebieg i szybko się rozwijać. W przypadku podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie postępowanie zgodnie z poniższymi wytycznymi dotyczącymi postępowania w przypadku podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc i skorygować je w przypadku rozpoznania innej etiologii.

| Stopień wg kryteriów CTCAE          | Opis                                                                                                               | Modyfikacja leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                        |  |  |  |                   |             |                           |           |           |                             |           |           |                           |           |           |                                     |                   |                   |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--|--|--|-------------------|-------------|---------------------------|-----------|-----------|-----------------------------|-----------|-----------|---------------------------|-----------|-----------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Stopień 1                           | Bez objawów; wyłącznie obserwacja kliniczna lub diagnostyczna; interwencja niewskazana                             | <p>Przerwać leczenie produktem leczniczym ENHERTU® do czasu powrotu do stopnia 0, a następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• jeśli działanie ustąpi w ciągu 28 dni lub mniej od dnia wystąpienia, należy utrzymać dawkę;</li><li>• jeśli działanie ustąpi po okresie dłuższym niż 28 dni od dnia wystąpienia, należy zmniejszyć dawkę o jeden poziom:</li></ul> <table><tr><th colspan="3">Schemat redukcji dawki</th></tr><tr><td></td><td>Rak piersi i NDRP</td><td>Rak żołądka</td></tr><tr><td>Zalecana dawka początkowa</td><td>5,4 mg/kg</td><td>6,4 mg/kg</td></tr><tr><td>Pierwsze zmniejszenie dawki</td><td>4,4 mg/kg</td><td>5,4 mg/kg</td></tr><tr><td>Drugie zmniejszenie dawki</td><td>3,2 mg/kg</td><td>4,4 mg/kg</td></tr><tr><td>Konieczne dalsze zmniejszenie dawki</td><td>Przerwać leczenie</td><td>Przerwać leczenie</td></tr></table> <ul style="list-style-type: none"><li>• rozważyć leczenie kortykosteroidami, gdy tylko podejrzewa się śródmiąższową chorobę płuc/zapalenie płuc (np. ≥0,5 mg/kg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika).</li></ul> | Schemat redukcji dawki |  |  |  | Rak piersi i NDRP | Rak żołądka | Zalecana dawka początkowa | 5,4 mg/kg | 6,4 mg/kg | Pierwsze zmniejszenie dawki | 4,4 mg/kg | 5,4 mg/kg | Drugie zmniejszenie dawki | 3,2 mg/kg | 4,4 mg/kg | Konieczne dalsze zmniejszenie dawki | Przerwać leczenie | Przerwać leczenie |
| Schemat redukcji dawki              |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |  |  |  |                   |             |                           |           |           |                             |           |           |                           |           |           |                                     |                   |                   |
|                                     | Rak piersi i NDRP                                                                                                  | Rak żołądka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |  |  |  |                   |             |                           |           |           |                             |           |           |                           |           |           |                                     |                   |                   |
| Zalecana dawka początkowa           | 5,4 mg/kg                                                                                                          | 6,4 mg/kg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                        |  |  |  |                   |             |                           |           |           |                             |           |           |                           |           |           |                                     |                   |                   |
| Pierwsze zmniejszenie dawki         | 4,4 mg/kg                                                                                                          | 5,4 mg/kg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                        |  |  |  |                   |             |                           |           |           |                             |           |           |                           |           |           |                                     |                   |                   |
| Drugie zmniejszenie dawki           | 3,2 mg/kg                                                                                                          | 4,4 mg/kg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                        |  |  |  |                   |             |                           |           |           |                             |           |           |                           |           |           |                                     |                   |                   |
| Konieczne dalsze zmniejszenie dawki | Przerwać leczenie                                                                                                  | Przerwać leczenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                        |  |  |  |                   |             |                           |           |           |                             |           |           |                           |           |           |                                     |                   |                   |
| Stopień 2                           | Występujące objawy; wskazana interwencja medyczna; ograniczone podstawowe czynności życia codziennego              | <p>Trwale zaprzestać leczenia produktem ENHERTU®</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami (np. ≥1 mg/kg/ dobę prednizolonu lub jego odpowiednika), gdy tylko podejrzewa się śródmiąższową chorobę płuc/ zapalenie płuc, przez co najmniej 14 dni.</li><li>• Następnie stopniowo zmniejszać dawkę przez co najmniej 4 tygodnie.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                        |  |  |  |                   |             |                           |           |           |                             |           |           |                           |           |           |                                     |                   |                   |
| Stopień 3                           | Ciężkie objawy; ograniczające codzienną samoobsługę; wskazane podanie tlenu                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |  |  |  |                   |             |                           |           |           |                             |           |           |                           |           |           |                                     |                   |                   |
| Stopień 4                           | Zagrażające życiu objawy ze strony układu oddechowego; wskazana pilna interwencja (np. tracheotomia lub intubacja) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |  |  |  |                   |             |                           |           |           |                             |           |           |                           |           |           |                                     |                   |                   |
| Stopień 5                           | Zgon                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |  |  |  |                   |             |                           |           |           |                             |           |           |                           |           |           |                                     |                   |                   |

Stopnie według kryteriów NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)<sup>13</sup>