

## Vigtig information om risikominimering

vedr. ILD/pneumonitis ved  
behandling med ENHERTU®  
(trastuzumab deruxtecan)

# Vejledning til sundhedspersoner

---

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

---

## Denne vejledning til sundhedspersoner

- ▶ udleveres til sundhedspersoner, så de kan læse den, før de ordinerer og administrerer ENHERTU®.
- ▶ er et vigtigt redskab til at sikre tidlig opdagelse og diagnosticering af ILD/pneumonitis til muliggørelse af hurtig og passende behandling og minimering af alvorlige udfald.
- ▶ er en påmindelse om at udlevere et Patientkort til alle patienter, der får behandling med ENHERTU® for første gang, eller hvis du bliver bedt om en ny kopi.

**Ikke alle bivirkninger er anført i denne vejledning. Læs venligst produktresumeeet for ENHERTU® for fuldstændige oplysninger, herunder om Dosering og Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.**

## Hvad er ENHERTU®?

ENHERTU® er et HER2-målet antistof og et topoisomerasehæmmer-konjugat indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-positiv brystcancer, som har fået to eller flere tidligere anti-HER2-baserede behandlinger.

## Hvad er interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis?

ILD er en bred terminologi for en gruppe diffuse, parenkymale lungesygdomme, der viser sig som nonspecifik hoste, feber og stakåndethed (dyspnø), herunder pneumonitis og idiopatisk lungefibrose (ukendt oprindelse).

## Risiko for ILD/pneumonitis med ENHERTU®

Interstitiel lungesygdom (ILD) og pneumonitis, herunder dødelige tilfælde, er blevet indberettet med ENHERTU®. I kliniske studier (n = 234) opstod adjudikeret ILD hos 15,0 % af patienterne. De fleste tilfælde var enten grad 1 (3,0 %), grad 2 (8,5 %) eller grad 3 (0,4 %). Grad 5-hændelser opstod hos 3,0 % af patienterne. Der var ingen grad 4-hændelse<sup>1</sup>. Mediantiden til første debut var 5,5 måneder (interval: 1,2 til 20,8).

## Identifikation og minimering af ILD/pneumonitis

**Tidlig diagnose og passende behandling af hændelser med ILD/pneumonitis er afgørende for at minimere alvorlige udfald.** Patienterne skal overvåges nøje, og der skal påbegyndes behandling ved den første mistanke om ILD/pneumonitis (f.eks. hoste, stakåndethed, feber eller andre nye eller forværrede vejrtrækningsproblemer).

## Undersøgelse for mistænkt ILD/pneumonitis

Al evidens for ILD/pneumonitis skal straks undersøges og behandles med det mål at undertrykke inflammation og forhindre irreversibel fibrose med potentielt dødeligt udfald.

### Ved mistanke om ILD/pneumonitis<sup>2,3</sup>

- ▶ Overvej yderligere evalueringer, som kan omfatte:
  - Radiografisk billeddannelse (f.eks. højopløsnings-CT)
  - Konsultation hos lungespecialist (infektionssygdomskonsultation, hvis klinisk indiceret)
  - Bronkoskopi og bronkoalveolær lavage, hvis klinisk indiceret og muligt
  - Lungefunktionsprøver og pulsoximetri (SpO<sub>2</sub>)
  - Kliniske laboratorieprøver
    - Arterielle blodgasser, hvis klinisk indiceret
    - Bloddyrkning, måling af antal blodlegemer, differentialtælling af hvide blodlegemer, CRP, markører forbundet med interstitiel pneumoni (KL-6, SP-A, SP-D)
- ▶ Diagnosticering af ILD kræver udelukkelse af andre årsager. Hvis det bekræftes, at den uønskede hændelse har en anden ætiologi end ILD/pneumonitis relateret til ENHERTU<sup>®</sup>, skal rutinemæssig klinisk praksis følges.
- ▶ Hvis der ikke kan identificeres en anden ætiologi for den uønskede hændelse, og den kan være relateret til ENHERTU<sup>®</sup>, skal behandlingsvejledningen for ILD/pneumonitis følges som beskrevet i punktet 'Vejledning i behandling af mistænkt ILD/pneumonitis relateret til ENHERTU<sup>®</sup>'.

## Generelle risikofaktorer forbundet med ILD/pneumonitis relateret til andre lægemidler

Den præcise mekanisme, hvorved ENHERTU<sup>®</sup> kan forårsage ILD, er endnu ikke kendt.<sup>4</sup>

Generelle risikofaktorer for udvikling af lægemiddelinduceret ILD varierer i henhold til sygdommen, lægemidlet og den population, der vurderes, og omfatter følgende.<sup>5,6,7</sup>

- ▶ **Patientanamnese med ILD eller lungesygdom:** eksisterende lungesygdom og nedsat lungefunktion er vigtige risikofaktorer for lægemiddelinduceret ILD<sup>8,9,10,11</sup>
- ▶ **Dårligt helbred generelt:** inden for onkologi kan dårlig præstationsstatus eller metastatisk sygdom øge risikoen for lægemiddelinduceret ILD<sup>12</sup>
- ▶ **Rygestatus:** rygere har en øget risiko for lægemiddelinduceret ILD<sup>10</sup>
- ▶ **Fremskreden alder:** ældre, især personer over 60 år, kan have en signifikant højere risiko for lægemiddelinduceret ILD<sup>9,10,11</sup>
- ▶ **Etnicitet:** Japanske eller afroamerikanske patienter kan have en øget risiko for lægemiddelinduceret ILD<sup>9,13</sup>
- ▶ **Mænd:** mænd kan have en øget risiko for lægemiddelinduceret ILD<sup>10,11</sup>
- ▶ **Tidligere behandling:** tidligere kemoterapi, behandling med flere kemoterapiprogrammer, strålebehandling af thorax og kombinationsbehandling med flere stoffer rettet mod molekyllære mål med eller uden cytotoxiske stoffer kan øge patientens risiko for lægemiddelinduceret ILD<sup>9,10,12</sup>

## Vejledning i behandling af mistænkt ILD/pneumonitis relateret til ENHERTU®:

CTCAE grad	Beskrivelse	Behandlingsmodifikation
<b>Grad 1</b>	Asymptomatisk, kun kliniske eller diagnostiske observationer, intervention ikke indiceret	<p>Afbryd ENHERTU®, indtil hændelsen er bedret til grad 0, dernæst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hvis normalisering i løbet af 28 dage eller mindre fra debutdatoen, opretholdes dosis.</li> <li>• Hvis normalisering i løbet af mere end 28 dage fra debutdatoen, nedsættes dosis ét niveau (f.eks. første dosisreduktion: 4,4 mg/kg).</li> <li>• Overvej kortikosteroidbehandling, så snart der er mistanke om ILD/pneumonitis. (f.eks. <math>\geq 0,5</math> mg/kg/dag prednisolon eller tilsvarende).</li> </ul>
<b>Grad 2</b>	Symptomatisk, medicinsk intervention er indiceret, begrænser vigtige aktiviteter i dagligdagen	<p>Seponer ENHERTU® permanent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Påbegynd straks kortikosteroidbehandling (f.eks. <math>\geq 1</math> mg/kg/dag prednisolon eller tilsvarende), så snart der er mistanke om ILD/pneumonitis, i mindst 14 dage, eller indtil fuldstændig normalisering af kliniske symptomer og fund ved computertomografiscanning (CT-scanning) af thorax.</li> <li>• Derefter trappes der gradvist ned i mindst 4 uger.</li> </ul>
<b>Grad 3</b>	Svære symptomer, der begrænser evnen til at klare sig selv aktiviteter i dagligdagen, ilt indiceret	
<b>Grad 4</b>	Livstruende nedsat respiratorisk funktion, akut intervention indiceret (f.eks. trakeotomi eller intubering)	
<b>Grad 5</b>	Død	

Klassificeringen er baseret på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)<sup>1</sup>

## Samtaleemner ved patientens besøg (det første eller de efterfølgende)

### Ved det første besøg (før ENHERTU® ordineres):

- ▶ Informer patienten om, at han/hun kan opleve alvorlige og potentielt dødelige bivirkninger i form af lungeproblemer.
- ▶ Kontroller, om patienten har en anamnese med ILD/pneumonitis eller en anamnese med lungekomorbiditeter, tidligere kortikosteroidbehandling.
- ▶ Kontroller for tegn og symptomer på lungeproblemer.
- ▶ Informer patienten om, at tidlig diagnose og passende behandling af hændelser med ILD/pneumonitis er afgørende for at minimere alvorlige udfald.
- ▶ Instruer patienten i straks at kontakte dig, hvis han/hun oplever selv lette tegn eller symptomer (f.eks. hoste, dyspnø, feber og/eller nye eller forværrede vejrtrækningsproblemer), da nogle hændelser hurtigt kan forværres, hvis de ikke behandles.
- ▶ Instruer patienten i ikke at behandle sine egne symptomer.
- ▶ Udlever et Patientkort til patienten, og diskuter behandlingen med patienten, før behandling med ENHERTU® startes.
- ▶ Udfyld Patientkortet, og mind patienten om altid at have det på sig.

### Ved alle besøg:

- ▶ Kontroller for tegn og symptomer på lungeproblemer.
- ▶ Husk patienten på, at tidlig diagnose og passende behandling af lungeproblemer er afgørende for at minimere livstruende komplikationer.
- ▶ Husk patienten på vigtigheden af at møde op til de planlagte besøg.

### Evt. spørgsmål, du kan stille patienten, som en hjælp til tidlig identifikation af ILD/pneumonitis:

- ▶ Har du haft hoste for nylig? Er det en tør hoste?
- ▶ Har du oplevet stakåndethed, især under eller efter fysisk aktivitet?
- ▶ Har du oplevet nye åndedræts- eller vejrtrækningsproblemer?
- ▶ Hvis du allerede har vejrtrækningsproblemer, er de så blevet værre?
- ▶ Har du haft feber?
- ▶ Har du følt dig træt?
- ▶ Ryger du, eller bruger du e-cigaretter?

## Indberetning af formodede bivirkninger

- ▶ **Indberet venligst formodede bivirkninger til**  
[www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## Litteratur

**1.** US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Publiceret 14. juni 2010. **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 et al. *N Engl J Med.* 2020; 382:610-621. doi:10.1056/NEJMoa1914510. **4.** 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. **5.** Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018;7(10). **6.** 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. **7.** Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012;6:63-74. **8.** 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. **9.** Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Markl B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012;6:63-74. **10.** Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018;2016;7(10):pii:E365. **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.** 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. **13.** Vansteenkiste J. Nivolumab for NSCLC in Japanese patients: similar benefits, but beware of pneumonitis. *ESMO Open.* 2017;2(suppl 1):e000119.