



Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Rückseite oben.

Dieser Leitfaden ist verpflichtender Teil der Zulassung von ENHERTU® und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um das Risiko des Auftretens einer interstiellen Lungenerkrankung zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von ENHERTU® zu erhöhen. Mit diesem Leitfaden soll daher sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die ENHERTU® verschreiben und zur Anwendung bringen, und Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Dieser Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe

- ▶ richtet sich an Ärzte und medizinisches Fachpersonal zum Lesen vor der Verschreibung und Verabreichung von ENHERTU®
- ▶ ist ein wichtiges Instrument zur Gewährleistung der Früherkennung und Diagnose von ILD/Pneumonitis, um eine rasche und angemessene Behandlung zu ermöglichen und potenziell schwerwiegende Folgen zu minimieren
- ▶ dient als eine Erinnerung daran, jedem Patienten, der zum ersten Mal mit ENHERTU® behandelt wird oder der um eine Ersatzkarte bittet, eine Patientenkarte auszuhändigen

In diesem Leitfaden sind nicht alle möglichen Nebenwirkungen aufgeführt. Zu allen Einzelheiten einschließlich Dosierung und besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung lesen Sie bitte die Fachinformation für ENHERTU®.

Was ist ENHERTU®?

ENHERTU® ist ein Konjugat aus HER2-gerichtetem Antikörper und Topoisomerase-Inhibitor zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

Was ist eine Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis?

Unter dem Begriff „ILD“ wird eine große Gruppe diffuser, parenchymaler Lungenerkrankungen zusammengefasst, die als unspezifischer Husten, Fieber und Atemnot (Dyspnoe) auftreten, einschließlich Pneumonitis und idiopathischer Lungenfibrose (unbekannter Ursache).

Risiko für ILD/Pneumonitis unter ENHERTU®

Es liegen Berichte über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und Pneumonitis unter ENHERTU® vor, einschließlich solche mit tödlichem Ausgang. In klinischen Studien (n = 234) trat eine bestätigte ILD bei 15,0 % der Patienten auf. Die meisten Fälle waren entweder Grad 1 (3,0 %), Grad 2 (8,5 %) oder Grad 3 (0,4 %). Ereignisse des Grades 5 traten bei 3,0 % der Patienten auf. Es traten keine Ereignisse des Grades 4 auf.¹ Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 5,5 Monate (Bereich: 1,2 – 20,8).

Identifizierung und Minimierung von ILD/Pneumonitis

Eine frühzeitige Diagnose und ein angemessenes Management von ILD/Pneumonitis-Ereignissen sind unerlässlich, um potenziell schwerwiegende Folgen zu minimieren. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen und beim ersten Verdacht auf ILD/Pneumonitis (z. B. Husten, Kurzatmigkeit, Fieber oder andere neu aufgetretene oder sich verschlimmernde Atemprobleme) ist eine Behandlung durch den Onkologen bzw. onkologisches Fachpersonal einzuleiten.

Untersuchung bei Verdacht auf ILD/Pneumonitis

Alle Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen unverzüglich untersucht und behandelt werden, um Entzündungen zu unterdrücken und irreversible Fibrosen mit potenziell tödlichem Ausgang zu verhindern.

Bei Verdacht auf ILD/Pneumonitis^{2,3}

- ▶ Erwägen Sie weitere Untersuchungen, die Folgendes umfassen könnten:
 - Röntgenbildgebung (z. B. hochauflösende CT)
 - Hinzuziehen eines Facharztes für Lungenkrankheiten (Beratung zu Infektionskrankheiten, wie klinisch angezeigt)
 - Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage, falls klinisch angezeigt und durchführbar
 - Lungenfunktionstests und Pulsoxymetrie (SpO₂)
 - Klinische Laboruntersuchungen
 - arterielle Blutgasanalyse, falls klinisch angezeigt
 - Blutkultur, Blutbild, Differentialblutbild, CRP, Marker für interstitielle Pneumonie (KL-6, SP-A, SP-D)
- ▶ Die Diagnose einer ILD erfordert den Ausschluss anderer Ursachen. Bei Bestätigung, dass das unerwünschte Ereignis eine andere Ursache als eine durch ENHERTU® bedingte ILD/Pneumonitis hat, befolgen Sie die routinemäßige klinische Praxis.
- ▶ Wenn keine andere Ursache für das unerwünschte Ereignis festgestellt werden kann und es mit ENHERTU® in Zusammenhang stehen könnte, befolgen Sie die Richtlinien zur Behandlung von ILD/Pneumonitis, wie im Abschnitt „Anweisungen zur Behandlung einer mutmaßlich durch ENHERTU®-bedingten ILD/Pneumonitis“ beschrieben.

Allgemeine Risikofaktoren in Verbindung mit ILD/Pneumonitis in Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln

Die genauen Mechanismen, über die ENHERTU® ILD verursachen kann, sind noch nicht bekannt.⁴ Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer arzneimittelinduzierten ILD variieren je nach Krankheit, Medikament und Population und umfassen Folgendes:^{5,6,7}

- ▶ **Anamnese von ILD oder Lungenkrankheit:** eine vorbestehende Lungen-erkrankung und eine verminderte Lungenfunktion sind wichtige Risikofaktoren für eine arzneimittelinduzierte ILD^{8,9,10,11}
- ▶ **Schlechter allgemeiner Gesundheitszustand:** in der Onkologie kann ein schlechter Leistungsstatus oder eine metastasierende Erkrankung das Risiko für eine arzneimittelinduzierte ILD erhöhen¹²
- ▶ **Rauchgewohnheiten:** Raucher haben ein erhöhtes Risiko für eine arzneimittelinduzierte ILD¹⁰
- ▶ **Fortgeschrittenes Alter:** ältere Menschen, insbesondere über 60-jährige, haben möglicherweise ein signifikant höheres Risiko für eine arzneimittelinduzierte ILD^{9,10,11}
- ▶ **Ethnische Zugehörigkeit:** japanische oder afroamerikanische Patienten haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine arzneimittelinduzierte ILD^{9,13}
- ▶ **Männliches Geschlecht:** Männer haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine arzneimittelinduzierte ILD^{10,11}
- ▶ **Vorbehandlung:** vorherige Chemotherapie, Behandlung mit mehreren Chemotherapieschemata, Thorax-Strahlentherapie und Kombinationstherapie mit mehreren molekular zielgerichteten Wirkstoffen mit oder ohne zytotoxische Wirkstoffe können das Risiko eines Patienten für eine arzneimittelinduzierte ILD erhöhen^{9,10,12}

Anweisungen zur Behandlung einer mutmaßlich durch ENHERTU®-bedingten ILD/Pneumonitis:

CTCAE-Grad	Beschreibung	Anpassung der Behandlung
Grad 1	Asymptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht angezeigt	<p>Unterbrechung der Behandlung mit ENHERTU® bis zur Rückbildung zu Grad 0, dann:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Rückbildung innerhalb von 28 Tagen oder weniger nach dem Datum des erstmaligen Auftretens, Dosis beibehalten • bei Rückbildung innerhalb von mehr als 28 Tagen nach dem Datum des erstmaligen Auftretens, Dosis um eine Stufe reduzieren (z. B. erste Dosisreduktion: 4,4 mg/kg) • sobald Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, Kortikosteroid-Behandlung in Erwägung ziehen (z. B. $\geq 0,5$ mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung)
Grad 2	Symptomatisch; medizinische Intervention angezeigt; Begrenzung der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	<p>ENHERTU® dauerhaft absetzen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobald der Verdacht auf ILD/Pneumonitis besteht, sofortige Einleitung einer Kortikosteroid-Behandlung (z. B. ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen oder so lange, bis sich die klinischen Symptome und die Befunde des Thorax-CT vollständig zurückgebildet haben.
Grad 3	Schwere Symptome; Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens; Sauerstoff angezeigt	<ul style="list-style-type: none"> • anschließend über 4 Wochen allmählich auszuschleichen.
Grad 4	Lebensbedrohliche Beeinträchtigung der Atmung; dringende Intervention angezeigt (z. B. Tracheotomie oder Intubation)	
Grad 5	Tod	

Toxizitätsgrade gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI)¹

Gesprächspunkte für den Patientenbesuch (Erst- oder Folgebesuch)

Beim ersten Besuch (vor der Verordnung von ENHERTU®):

- ▶ Informieren Sie den Patienten, dass bei ihm schwerwiegende und möglicherweise tödliche Nebenwirkungen in Form von ILD/Pneumonitis auftreten können.
- ▶ Überprüfen Sie, ob bei dem Patienten in der Anamnese eine ILD/Pneumonitis oder Lungenbegleiterkrankungen oder eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden vorliegen.
- ▶ Überprüfen Sie auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis.
- ▶ Informieren Sie den Patienten, dass eine frühzeitige Diagnose und ein angemessenes Management von ILD/Pneumonitis-Ereignissen unerlässlich sind, um potenziell schwerwiegende Folgen zu minimieren.
- ▶ Weisen Sie den Patienten an, sich bei Auftreten auch nur leichter Anzeichen oder Symptome (z. B. Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome) sofort mit Ihnen (Onkologe bzw. onkologisches Fachpersonal) in Verbindung zu setzen, da sich manche Ereignisse rasch verschlimmern können, wenn sie nicht behandelt werden.
- ▶ Weisen Sie den Patienten an, seine Symptome nicht selbst zu behandeln.
- ▶ Geben Sie dem Patienten die Patientenkarte und besprechen Sie die Therapie mit dem Patienten, bevor Sie die Behandlung mit ENHERTU® beginnen.
- ▶ Füllen Sie die Patientenkarte aus und erinnern Sie den Patienten daran, diese immer mit sich zu tragen.

Bei allen Besuchen:

- ▶ Überprüfen Sie auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis.
- ▶ Erinnern Sie den Patienten daran, dass eine frühzeitige Diagnose und ein angemessenes Management von ILD/Pneumonitis durch das onkologische Fachpersonal unerlässlich sind, um potenziell lebensbedrohliche Komplikationen zu minimieren.
- ▶ Erinnern Sie den Patienten daran, dass es wichtig ist, die vereinbarten Termine einzuhalten.

Mögliche Fragen, die Sie Ihren Patienten zur Früherkennung von ILD/Pneumonitis stellen können:

- ▶ Mussten Sie in letzter Zeit husten? War es ein trockener Husten?
- ▶ Hatten Sie Atemprobleme, insbesondere während oder nach körperlicher Aktivität?
- ▶ Hatten Sie neu aufgetretene Atem- oder Atemwegsprobleme?
- ▶ Wenn Sie bereits Atemprobleme haben, sind diese schlimmer geworden?
- ▶ Hatten Sie Fieber?
- ▶ Haben Sie sich müde gefühlt?
- ▶ Rauchen Sie oder verwenden Sie E-Zigaretten?

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, www.pei.de, oder an Daiichi Sankyo Deutschland per E-Mail sicherheit@daiichi-sankyo.de oder Fax +49 89 7808 321, anzuzeigen.

Nebenwirkungen sind nach Berufsordnung auch der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Tel: 030 400456 500, Fax: 030 400456 555, E-Mail: Pharmakovigilanz@akdae.de, Website: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAWMeldung/index.html>, anzuzeigen



Literaturquellen

1. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Veröffentlicht am 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.