ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼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. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enhertu 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg trastuzumabu derukstekanu. Po rekonstytucji jedna fiolka z 5 ml roztworu zawiera 20 mg/ml trastuzumabu derukstekanu (patrz punkt 6.6).

Trastuzumab derukstekan jest koniugatem przeciwciała z lekiem (ang. *antibody-drug conjugate*, ADC), który zawiera humanizowane przeciwciało monoklonalne (ang. *monoclonal antibody,* mAb) IgG1 anty-HER2 o tej samej sekwencji aminokwasowej co trastuzumab, wytwarzane przez komórki ssacze (komórki jajnika chomika chińskiego), kowalencyjnie związane z DXd, pochodną eksatekanu i inhibitorem topoizomerazy I, poprzez rozszczepialny łącznik oparty na tetrapeptydzie. Około 8 cząsteczek derukstekanu jest przyłączonych do każdej cząsteczki przeciwciała.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda 100 mg fiolka zawiera 1,5 mg polisorbatu 80 (E433).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie białej do żółtawobiałej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

HER2-dodatni rak piersi
Produkt leczniczy Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem jest wskazany jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi (dobór pacjentów na podstawie biomarkerów, patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.

Rak piersi z niską i bardzo niską ekspresją HER2
Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi:

- z dodatnim receptorem hormonalnym (HR+) i z niską lub bardzo niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię hormonalną we wskazaniu przerzutowym i którzy nie kwalifikują się do terapii hormonalnej jako kolejnej linii leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.1);
- z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię we wskazaniu przerzutowym lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia (patrz punkt 4.2).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją aktywującą w genie HER2 (ERBB2), którzy wymagają ogólnoustrojowego leczenia po chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez immunoterapii.

Rak żołądka

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction*, GEJ), którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie.

Inne nieoperacyjne lub przerzutowe guzy lite

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi HER2-dodatnimi (IHC3+) guzami litymi, którzy byli wcześniej leczeni i dla których nie ma zadowalających opcji leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1; dobór pacjentów na podstawie biomarkerów, patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Enhertu powinien być przepisywany przez lekarza i podawany pod nadzorem fachowego personelu medycznego mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.

Produktu leczniczego Enhertu nie należy zastępować trastuzumabem ani trastuzumabem emtanzyną.

Wybór pacjentów

HER2-dodatni rak piersi
Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem lub trastuzumabem derukstekanem w skojarzeniu z pertuzumabem we wskazaniu raka piersi powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek ≥2,0 według hybrydyzacji *in situ* (ang. *in situ hybridization*, ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ang. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (ang. *in vitro diagnostic*, IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu.

Rak piersi z niską lub bardzo niską ekspresją HER2
Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem powinni mieć udokumentowany status nowotworu z niską ekspresją HER2, zdefiniowany jako wynik IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-, lub z bardzo niską ekspresją HER2, zdefiniowany jako wynik IHC 0 z wybarwieniem błony komórkowej (IHC >0<1+), zgodnie z oceną przeprowadzoną przy pomocy urządzenia IVD z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie

IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu (patrz punkt 5.1).

NDRP
Pacjenci z zaawansowanym NDRP leczeni trastuzumabem derukstekanem powinni mieć mutację aktywującą w genie HER2 (ERBB2) potwierdzoną przy pomocy wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status mutacji w genie HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu.

Rak żołądka
Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem we wskazaniu raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek ≥2 według hybrydyzacji *in situ* (ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu.

Inne nieoperacyjne lub przerzutowe guzy lite
Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem we wskazaniu guzów litych powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni (IHC3+) status nowotworu, stwierdzony przy pomocy wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu.

Dawkowanie

Rak piersi, NDRP i inne nieoperacyjne lub przerzutowe guzy lite
Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu wynosi 5,4 mg/kg masy ciała podawane we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Produkt leczniczy Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem (HER2-dodatni rak piersi)
Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem wynosi 5,4 mg/kg masy ciała podawane we wlewie dożylnym, przy zachowaniu odstępu około 30 minut pomiędzy wlewami, raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

- cykl 1, dzień 1: podać 5,4 mg/kg m.c. produktu leczniczego Enhertu, po czym podać 840 mg pertuzumabu w oddzielnym wlewie dożylnym.
- kolejne cykle, dzień 1: podać 5,4 mg/kg m.c. produktu leczniczego Enhertu, po czym podać 420 mg pertuzumabu w oddzielnym wlewie dożylnym.

Rak żołądka
Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu wynosi 6,4 mg/kg masy ciała podawane we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu można podawać w postaci 30-minutowych wlewów.

Należy zmniejszyć szybkość podawania produktu leczniczego Enhertu lub podawanie przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z wlewem (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji związanych z wlewem należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Enhertu.

Premedykacja

Enhertu ma działanie wymiotne (patrz punkt 4.8), co obejmuje opóźnione nudności i (lub) wymioty. Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Enhertu pacjentom należy w premedykacji podać w schemacie skojarzonym dwa lub trzy produkty lecznicze (np. deksametazon z antagonistą receptora 5-HT3 i (lub) antagonistą receptora NK1 oraz inne produkty lecznicze zgodnie ze wskazaniem), żeby zapobiec nudnościom i wymiotom indukowanym chemioterapią.

Modyfikacja dawki

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia produktem leczniczym Enhertu zgodnie z wytycznymi zawartymi w tabelach 1 i 2.

Po zmniejszeniu dawki nie należy ponownie zwiększać dawki produktu leczniczego Enhertu.

Produkt leczniczy Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem
Przerywając leczenie, zmniejszając dawkę lub zaprzestając leczenia produktem leczniczym Enhertu należy odnieść się do Tabeli 2. Modyfikacje dawki pertuzumabu należy przeprowadzać zgodnie z ChPL dla pertuzumabu. Pertuzumabu nie należy stosować w monoterapii.

Tabela 1. Schemat redukcji dawki

Schemat redukcji dawki	**Rak piersi, NDRP i inne guzy lite**	**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	Zakończyć leczenie	Zakończyć leczenie

Tabela 2. Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Działanie niepożądane	**Nasilenie**	**Modyfikacja leczenia**
Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc	Bezobjawowa śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (stopień 1.)	Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do czasu powrotu do stopnia 0, a następnie: • jeśli działanie ustąpi w ciągu 28 dni lub mniej od dnia wystąpienia, należy utrzymać dawkę; • jeśli działanie ustąpi po okresie dłuższym niż 28 dni od dnia wystąpienia, należy zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 1); • rozważyć leczenie kortykosteroidami, gdy tylko podejrzewa się śródmiąższową chorobę płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc (patrz punkt 4.4).
	Objawowa śródmiąższowa choroba płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc (stopień 2. lub wyższy)	• Trwale zaprzestać leczenia produktem leczniczym Enhertu. • Niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami, gdy tylko podejrzewa się śródmiąższową

Działanie niepożądane	**Nasilenie**		**Modyfikacja leczenia**
			chorobę płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc (patrz punkt 4.4).
Neutropenia	Stopień 3. (poniżej 1,0-0,5 × 10^9/l)		• Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do czasu powrotu do stopnia 2. lub niższego, a następnie utrzymać dawkę.
	Stopień 4. (poniżej 0,5 × 10^9/l)		• Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do czasu powrotu do stopnia 2. lub niższego. • Zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 1).
Gorączka neutropeniczna	Bezwzględna liczba neutrofili poniżej 1,0 × 10^9/l oraz gorączka powyżej 38,3°C lub gorączka 38°C lub wyższa utrzymująca się przez ponad godzinę		• Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do ustąpienia działania. • Zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 1).
Dysfunkcja lewej komory (ang. *left ventricular dysfunction*, LVD)	Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) większa niż 45% i bezwzględne zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej o 10% do 20%		• Kontynuować leczenie produktem leczniczym Enhertu.
	LVEF 40% do 45%	I bezwzględne zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej o mniej niż 10%	• Kontynuować leczenie produktem leczniczym Enhertu. • Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni.
		I bezwzględne zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej o 10% do 20%	• Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu. • Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni. • Jeśli LVEF nie powróci do wartości mniejszej o maksymalnie 10% w stosunku do wartości wyjściowej, należy trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu. • Jeśli LVEF powróci do wartości mniejszej o maksymalnie 10% w stosunku do wartości wyjściowej, należy wznowić leczenie produktem leczniczym Enhertu w tej samej dawce.

Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
	LVEF poniżej 40% lub bezwzględne zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20%	• Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu. • Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni. • Jeśli LVEF wyniesie poniżej 40% lub potwierdzi się bezwzględne zmniejszenie LVEF w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20%, należy trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Enhertu.
	Objawowa zastoinowa niewydolność serca (CHF)	• Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Enhertu.

Stopnie toksyczności są zgodne z kryteriami NCI-CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute*), wersja 5.0.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

W przypadku opóźnienia lub pominięcia podania planowej dawki należy ją podać jak najszybciej, nie czekając do następnego planowego cyklu. Schemat podawania należy skorygować w celu utrzymania 3-tygodniowego odstępu pomiędzy dawkami. Infuzję należy podać w dawce i z szybkością, które były tolerowane przez pacjenta podczas ostatniego podania.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Enhertu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat.

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny [CLcr] ≥60 i <90 ml/min) lub umiarkowanymi (CLcr ≥30 i <60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie można określić potencjalnej potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek, ponieważ ciężkie zaburzenia czynności nerek stanowiły kryterium wykluczenia w badaniach klinicznych. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano większą częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc /nieinfekcyjnego zapalenia płuc 1. i 2. stopnia, prowadzącego do przerwania terapii. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek podczas oceny wyjściowej, którzy otrzymywali produkt leczniczy Enhertu w dawce 6,4 mg/kg, zaobserwowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych, w tym śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej ≤1,5 raza górnej granicy normy (GGN), niezależnie od wartości transaminazy asparaginianowej (AspAT). Potencjalna potrzeba dostosowania dawki u pacjentów z bilirubiną całkowitą >1,5 raza GGN, niezależnie od wartości AspAT, nie może zostać określona z powodu ograniczonych danych; z tego względu takich pacjentów należy uważnie monitorować (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Enhertu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Enhertu jest przeznaczony do podawania dożylnego. Musi być poddany rekonstytucji i rozcieńczony przez personel medyczny i podany we wlewie dożylnym. Produktu leczniczego Enhertu nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc

Podczas stosowania produktu leczniczego Enhertu lub produktu leczniczego Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc i (lub) nieinfekcyjnego zapalenia płuc (patrz punkt 4.8). Obserwowano przypadki zgonu. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie kaszlu, duszności, gorączki i (lub) wszelkich nowych lub nasilających się objawów ze strony układu oddechowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Oznaki śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy niezwłocznie zbadać. Pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy ocenić za pomocą obrazowania radiograficznego, najlepiej tomografii komputerowej (TK). Należy rozważyć konsultację z pulmonologiem. W przypadku bezobjawowej (stopnia 1.) śródmiąższowej choroby płuc lub bezobjawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć leczenie kortykosteroidami (np. ≥0,5 mg/kg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika). Podawanie produktu leczniczego Enhertu należy wstrzymać do czasu powrotu do stopnia 0. i można je wznowić zgodnie z instrukcją w tabeli 2 (patrz punkt 4.2). W przypadku objawowej śródmiąższowej choroby płuc lub objawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc (stopnia 2. lub wyższego) należy niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami (np. ≥1 mg/kg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika) i kontynuować przez co najmniej 14 dni, a następnie stopniowo odstawiać przez co najmniej 4 tygodnie. Produkt leczniczy Enhertu należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których stwierdzono objawową (stopnia 2. lub wyższego) śródmiąższową chorobę płuc lub objawowe nieinfekcyjne zapalenie płuc (patrz punkt 4.2). Pacjenci ze śródmiąższową chorobą płuc lub nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie lub pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc i powinni być starannie monitorowani (patrz punkt 4.2). Zaobserwowano śmiertelne przypadki zapalenia płuc, w tym dwa przypadki orzeczone jako śródmiąższowa choroba płuc.

Neutropenia

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Enhertu lub produktu leczniczego Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem zgłaszano przypadki neutropenii, w tym przypadki gorączki neutropenicznej zakończone zgonem. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Enhertu i przed

podaniem każdej dawki oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy wykonać pełną morfologię krwi. W oparciu o nasilenie neutropenii może być konieczne przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki produktu leczniczego Enhertu (patrz punkt 4.2).

Dysfunkcja lewej komory

W trakcie stosowania terapii anty-HER2 obserwowano dysfunkcję lewej komory (LVD). Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu lub produktu leczniczego Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem oraz w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, należy wykonywać standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA [wielobramkowa angiografia radioizotopowa]) w celu oceny LVEF. W przypadku wystąpienia LVD leczenie należy przerwać. W przypadku stwierdzenia LVEF poniżej 40% lub bezwzględnego zmniejszenia w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20% należy trwale odstawić produkt leczniczy Enhertu. Produkt leczniczy Enhertu należy trwale odstawić u pacjentów z objawową zastoinową niewydolnością serca (CHF) (patrz tabela 2 w punkcie 4.2).

Toksyczne działanie na zarodek i płód

Produkt leczniczy Enhertu może spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stosowanie trastuzumabu, antagonisty receptora HER2, w okresie ciąży powodowało przypadki małowodzia, objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami kostnymi i zgonem noworodka. Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania inhibitor topoizomerazy I, składnik produktu leczniczego Enhertu, DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży (patrz punkt 4.6).

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu sprawdzić, czy pacjentka jest w ciąży. Pacjentkę należy poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu. Należy zalecić mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym, aby stosowali skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ metabolizm i wydalanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji inhibitora topoizomerazy I, DXd, produkt leczniczy Enhertu należy podawać ostrożnie pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Skuteczność w leczeniu innych nieoperacyjnych lub przerzutowych guzów litych

Skuteczność produktu leczniczego Enhertu w leczeniu innych nieoperacyjnych lub przerzutowych HER2-dodatnich (IHC3+) guzów litych potwierdzono w badaniach obejmujących pacjentów dorosłych (n = 192). Korzystne działanie produktu Enhertu w tym wskazaniu wykazano na podstawie odsetka obiektywnych odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi w różnych typach guzów. Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza (patrz punkt 5.1). Z tego względu produkt leczniczy Enhertu należy stosować wyłącznie w przypadku braku opcji leczenia o udowodnionej korzyści klinicznej lub wyczerpania takich opcji (tj. braku zadowalających opcji leczenia).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie z rytonawirem, inhibitorem OATP1B, CYP3A i P-gp, lub z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A i P-gp, nie powodowało istotnego klinicznie (około 10-20%) zwiększenia

ekspozycji na trastuzumab derukstekan lub uwolniony inhibitor topoizomerazy I, DXd. Nie ma konieczności dostosowania dawki podczas jednoczesnego podawania trastuzumabu derukstekanu z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami CYP3A, OATP1B lub transporterami P-gp (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu sprawdzić, czy pacjentka jest w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu.

Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enhertu u kobiet w okresie ciąży. Trastuzumab, antagonista receptora HER2, może jednak spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W doniesieniach po wprowadzeniu do obrotu stosowanie trastuzumabu w okresie ciąży powodowało przypadki małowodzia, objawiającego się w niektórych przypadkach śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami kostnymi i zgonem noworodka. Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania inhibitor topoizomerazy I, składnik produktu leczniczego Enhertu, DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Enhertu kobietom w ciąży, a pacjentki należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu przed zajściem w ciążę. Kobiety, które zajdą w ciążę, muszą natychmiast skontaktować się z lekarzem. U kobiet, które zajdą w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Enhertu lub w ciągu 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu, zaleca się ścisłe monitorowanie.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trastuzumab derukstekan przenika do mleka ludzkiego. Ludzka immunoglobulina IgG wydzielana jest do mleka ludzkiego, a możliwość wchłaniania i wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowlęcia nie jest znana. Z tego względu kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu ani przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Enhertu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono specjalnych badań płodności z trastuzumabem derukstekanem. Wyniki badań toksyczności na zwierzętach wykazały, że produkt leczniczy Enhertu może upośledzać funkcje rozrodcze i płodność samców. Nie wiadomo, czy trastuzumab derukstekan lub jego metabolity znajdują się w osoczu nasienia. Przed rozpoczęciem leczenia należy poradzić pacjentom płci męskiej, aby zasięgnęli porady w zakresie przechowywania nasienia. Mężczyźni nie mogą zamrażać ani oddawać nasienia przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Enhertu może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn w przypadku wystąpienia zmęczenia, bólu głowy lub zawrotów głowy podczas leczenia produktem leczniczym Enhertu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii

Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg
Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 5,4 mg/kg (n = 3057) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 9,9 miesiąca (zakres od 0,2 do 76,0 miesiąca).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (70,3%), zmęczenie (56,9%), wymioty (36.5%), neutropenia (35,9%), niedokrwistość (35,4%), łysienie (34,4%), zaparcia (33,0%), biegunka (30,3%), zmniejszenie łaknienia (29,3%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (27,2%), bóle mięśniowo-szkieletowe (24,0%), małopłytkowość (23,4%) i leukopenia (20,8%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według kryteriów NCI-CTCAE (*National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 5.0, były neutropenia (18,5%), niedokrwistość (9,9%), zmęczenie (8,2%), leukopenia (5,8%), małopłytkowość (5,2%), nudności (4,8%), limfopenia (4,2%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (3,7%), hipokaliemia (3,6%), biegunka (2,5%), wymioty (2,4%), zmniejszenie łaknienia (1,6%), zapalenie płuc (1,4%) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1,0%). U 1,1% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (1,0%).

Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 34,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (12,7%), zmęczenie (4,4%), niedokrwistość (4,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,8%), leukopenia (3,1%), śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (3,0%), małopłytkowość (2,8%) i zapalenie płuc (2,5%). Dawkę zmniejszono u 21,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były zmęczenie (5,9%), nudności (4,9%), neutropenia (3,3%) i małopłytkowość (2,2%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 10,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (8,7%).

Produkt leczniczy Enhertu 6,4 mg/kg
Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 6,4 mg/kg (n = 1133) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 5,1 miesiąca (zakres od 0,4 do 41,0 miesiąca).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (64,3%), zmęczenie (57,3%), niedokrwistość (47,9%), zmniejszenie łaknienia (46,8%), neutropenia (45,9%), wymioty (34,7%), biegunka (33,0%), małopłytkowość (32,9%), leukopenia (31,2%), łysienie (29,0%), zaparcia (28,2%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (26,4%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według opracowanych przez National Cancer Institute powszechnych kryteriów terminologicznych dla działań niepożądanych (ang.

Common Terminology Criteria for Adverse Events) były neutropenia (28,4%), niedokrwistość (22,8%), leukopenia (12,3%), małopłytkowość (10,8%), zmęczenie (8,6%), hipokaliemia (5,8%), pancytopenia (5,6%), nudności (5,6%), limfopenia (5,5%), zmniejszenie łaknienia (5,3%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (3,6%), zapalenie płuc (3,0%), gorączka neutropeniczna (2,6%), wymioty (2,6%), biegunka (1,9%), zmniejszenie masy ciała (1,7%), ból brzucha (1,5%), zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi (1, 2%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1,2%), śródmiąższowa choroba płuc (1,1%) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1,1%). U 2,2% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc (1,6%).

Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 40,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (14,7%), niedokrwistość (8,5%), zmęczenie (6,0%), śródmiąższowa choroba płuc (4,7%), leukopenia (3,9%), zapalenie płuc (3,3%), małopłytkowość (3,2%), zmniejszenie łaknienia (2,7%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (2,6%). Dawkę zmniejszono u 29,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były: zmęczenie (8,4%), neutropenia (6,4%), nudności (5,6%), zmniejszenie łaknienia (4,1%) i małopłytkowość (3,8%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 13,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (10,1%).

W przypadku pacjentów z rakiem żołądka leczonych produktem leczniczym Enhertu w dawce 6,4 mg/kg (n = 546) u 19,2% przetoczono krew w ciągu 28 dni od wystąpienia niedokrwistości lub małopłytkowości. Przetoczenie krwi przeprowadzano przede wszystkim z powodu niedokrwistości.

Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie obejmującej 431 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem w badaniach klinicznych DESTINY-Breast07 (n = 50) i DESTINY-Breast09 (n = 381). Mediana długości leczenia wynosiła 22 miesiące (zakres od 0,3 do 44,5).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (74,2%), biegunka (64,0%), zmęczenie (53,4%), neutropenia (49,0%), łysienie (47,8%), wymioty (45,7%), niedokrwistość (40,4%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (38,7%), zakażenie górnych dróg oddechowych (32,0%), zaparcia (31,3%), zmniejszone łaknienie (31,3%), leukopenia (29,7%), zmniejszenie masy ciała (28,1%), hipokaliemia (26,7%), małopłytkowość (25,8%), zmniejszenie frakcji wyrzutowej (25,3%), ból mięśniowo-szkieletowy (23,0%) i ból brzucha (22,3%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według opracowanych przez National Cancer Institute powszechnych kryteriów terminologicznych dla działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) były neutropenia (24,8%), hipokaliemia (13,2%), niedokrwistość (10,7%), biegunka (7,4%), zmęczenie (7,2%), małopłytkowość (7,0%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (5,3%), leukopenia (5,1%), nudności (4,9%), limfopenia (3,9%), zmniejszenie frakcji wyrzutowej (3,2%), zmniejszenie masy ciała (2,8%), gorączka neutropeniczna (2,3%), zmniejszone łaknienie (2,1%), wymioty (2,1%), zakażenie górnych dróg oddechowych (1,6%), zapalenie płuc (1,2%) i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (1,2%). U 1,6% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym zapalenie płuc (0,9%), śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (0,5%), duszność (0,2%) i gorączka neutropeniczna (0,2%).

Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 54,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu w dawce 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania (>2%) były neutropenia (15,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (12,3%), niedokrwistość (7,2%), zmęczenie (7,2%), śródmiąższowa choroba płuc (7,0%), hipokaliemia (6,3%), biegunka (5,8%), małopłytkowość (5,3%), zapalenie płuc (4,6%), leukopenia (3,9%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (3,7%),

kaszel (2,6%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (2,3%), zmniejszone łaknienie (2,1%), gorączka (2,1%) i wymioty (2,1%). Dawkę zmniejszono u 38,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu w dawce 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki (>2%) były zmęczenie (11,6%), neutropenia (7,4%), nudności (6,5%), biegunka (6,0%), śródmiąższowa choroba płuc (3,2%), małopłytkowość (3,2%), wymioty (3,0%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (2,8%), zmniejszenie masy ciała (2,3%) i gorączka neutropeniczna (2,1%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 15,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu w dawce 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem. Najczęstszym (>2%) działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (6,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu lub produktu leczniczego Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem w badaniach klinicznych, przedstawiono w tabeli 3. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) MedDRA i kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem

Klasyfikacja układów i narządów Kategoria częstości występowania	**5,4 mg/kg w monoterapii** Działanie niepożądane	**6,4 mg/kg w monoterapii** Działanie niepożądane	**5,4 mg/kg + pertuzumab** Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych[a]	zakażenie górnych dróg oddechowych[a]	zakażenie górnych dróg oddechowych[a]
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość[b], małopłytkowość[d], neutropenia[c], leukopenia[e]	niedokrwistość[b], neutropenia[c], małopłytkowość[d], leukopenia[e], limfopenia[f]	neutropenia[c], małopłytkowość[d], niedokrwistość[b], leukopenia[e], limfopenia[f]
Często	limfopenia[f], pancytopenia[g]	gorączka neutropeniczna, pancytopenia[g]	gorączka neutropeniczna, pancytopenia[g]
Niezbyt często	gorączka neutropeniczna		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	hipokaliemia[h], zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia[h], zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia[h], zmniejszenie łaknienia
Często	odwodnienie	odwodnienie	odwodnienie

Klasyfikacja układów i narządów Kategoria częstości występowania	**5,4 mg/kg w monoterapii** Działanie niepożądane	**6,4 mg/kg w monoterapii** Działanie niepożądane	**5,4 mg/kg + pertuzumab** Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	ból głowy[i]		zawroty głowy, ból głowy[i], zaburzenia smaku
Często	zawroty głowy, zaburzenia smaku	zawroty głowy, ból głowy[i], zaburzenia smaku	
Zaburzenia oka			
Bardzo często			suchość oka
Często	suchość oka, niewyraźne widzenie[j]	suchość oka, niewyraźne widzenie[j]	niewyraźne widzenie[j]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	śródmiąższowa choroba płuc[k], kaszel	śródmiąższowa choroba płuc[k], kaszel	śródmiąższowa choroba płuc[k], kaszel
Często	duszność, krwawienie z nosa	duszność, krwawienie z nosa	duszność, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	wymioty, nudności, biegunka, ból brzucha[l], zaparcia, zapalenie jamy ustnej[m], niestrawność	nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, ból brzucha[l], zapalenie jamy ustnej[m]	biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej[m], ból brzucha[l], zaparcia, niestrawność
Często	zapalenie błony śluzowej żołądka, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcia	niestrawność, rozdęcie jamy brzusznej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcia	zapalenie błony śluzowej żołądka, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Bardzo często	zwiększona aktywność aminotransferaz[n]	zwiększona aktywność aminotransferaz[n]	zwiększona aktywność aminotransferaz[n]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	łysienie	łysienie	wysypka[o], świąd, łysienie
Często	wysypka[o], hiperpigmentacja skóry[p], świąd	wysypka[o], świąd, hiperpigmentacja skóry[p]	suchość skóry, hiperpigmentacja skóry[p]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe[q]	bóle mięśniowo-szkieletowe[q]	bóle mięśniowo-szkieletowe[q]

Klasyfikacja układów i narządów Kategoria częstości występowania	**5,4 mg/kg w monoterapii** Działanie niepożądane	**6,4 mg/kg w monoterapii** Działanie niepożądane	**5,4 mg/kg + pertuzumab** Działanie niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	zmęczenie[r], gorączka	zmęczenie[r], gorączka, obrzęk obwodowy	zmęczenie[r], gorączka
Często	obrzęk obwodowy		zapalenie błony śluzowej
Badania diagnostyczne			
Bardzo często	zmniejszenie frakcji wyrzutowej[s], zmniejszenie masy ciała	zmniejszenie frakcji wyrzutowej[s], zmniejszenie masy ciała	zmniejszenie frakcji wyrzutowej[s], zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi[t], zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi[t], zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi[t], zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Często	reakcje związane z wlewem[u]		reakcje związane z wlewem[u]
Niezbyt często		reakcje związane z wlewem[u]	

[a] W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje grypę, chorobę grypopodobną, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie krtani i zakażenie górnych dróg oddechowych. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje grypę, chorobę grypopodobną, zapalenie krtani, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok i zakażenie górnych dróg oddechowych.

[b] W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i zmniejszenie hematokrytu. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje niedokrwistość, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych.

[c] Obejmuje neutropenię i zmniejszoną liczbę neutrofili.

[d] W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje małopłytkowość i zmniejszoną liczbę płytek krwi. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zmniejszoną liczbę płytek krwi i małopłytkowość.

[e] Obejmuje leukopenię i zmniejszoną liczbę białych krwinek.

[f] W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje limfopenię i zmniejszoną liczbę limfocytów. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zmniejszoną liczbę limfocytów i limfopenię.

[g] Pancytopenię zdefiniowano jako przypadek, w którym pacjent spełnił wszystkie 3 kryteria: stężenie hemoglobiny <100 g/l, liczba neutrofili $<1,5 \times 10^9$/l oraz liczba płytek krwi $<100 \times 10^9$/l na podstawie tej samej daty pobrania próbki laboratoryjnej i (lub) preferowanego terminu pancytopenia.

[h] W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje hipokaliemię i zmniejszenie stężenia potasu we krwi. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zmniejszenie stężenia potasu we krwi i hipokaliemię.

[i] W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg obejmuje ból głowy, zatokowy ból głowy i migrenę. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg i 5,4 mg/kg + pertuzumab, obejmuje ból głowy i migrenę.

[j] Obejmuje niewyraźne widzenie i zaburzenia widzenia.

[k] W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, śródmiąższowa choroba płuc obejmuje zdarzenia, które zostały uznane za śródmiąższową chorobę płuc: ostrą niewydolność oddechową (n = 2), zapalenie pęcherzyków płucnych (n = 2), atypowe zapalenie płuc (n = 1), rozstrzenie oskrzeli (n = 1), zapalenie oskrzeli (n = 1), progresję choroby (n = 1), zapalenie płuc z nadwrażliwości (n = 1), idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (n = 1), śródmiąższową chorobę płuc (n = 121), zakażenie dolnych dróg oddechowych (n = 1), zaburzenie płucne (n = 1), nacieki w płucach (n = 1), zacienienie płuc (n = 4), zapalenie naczyń chłonnych (n = 1), organizujące się zapalenie płuc (n = 13), zapalenie płuc (n = 9), bakteryjne zapalenie płuc (n = 2), grzybicze zapalenie płuc (n = 1), nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 160), zwłóknienie płuc (n = 2), masę w płucu (n = 1), toksyczność płucną (n = 4), popromienne zapalenie płuc (n = 6) i niewydolność oddechową (n = 5). W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, śródmiąższowa choroba płuc obejmuje zdarzenia ocenione jako śródmiąższowa choroba płuc: zapalenie pęcherzyków płucnych (n = 1), śródmiąższową chorobę płuc (n = 68), zacienienia w płucu (n = 2), organizujące się zapalenie płuc (n = 4), zapalenie płuc (n = 1), nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 98), toksyczność płucną (n = 1), popromienne zapalenie płuc (n = 1) i niewydolność oddechową (n = 5). Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab, śródmiąższowa choroba płuc obejmuje zdarzenia, które zostały uznane za śródmiąższową chorobę płuc: przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (n = 1), śródmiąższową chorobę płuc (n = 25), organizujące się zapalenie płuc (n = 1), zapalenie płuc (n = 4), nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 27) i popromienne zapalenie płuc (n = 2).

[l] W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból żołądka i jelit, ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części jamy brzusznej i ból w górnej części jamy brzusznej. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części jamy brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej i ból żołądka i jelit.

[m] W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej i zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe i owrzodzenie jamy ustnej. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej.

[n] W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, nieprawidłową czynność wątroby, nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby, zwiększenie wyników badania czynności wątroby i hipertransaminazemię. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, nieprawidłową czynność wątroby, hipertransaminazemię, zwiększenie wyników badania czynności wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

[o] W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje wysypkę, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje wysypkę, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę plamistą i wysypkę ze świądem. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę ze świądem i wysypkę krostkową.

[p] W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje hiperpigmentację skóry, przebarwienie skóry i zaburzenia pigmentacji. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje hiperpigmentację skóry i zaburzenia pigmentacji. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zaburzenia pigmentacji, przebarwienie skóry i hiperpigmentację skóry.

[q] W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje bóle pleców, bóle mięśni, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, ból kości, ból szyi, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej i dyskomfort kończyn. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje bóle pleców, ból kości, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśni, ból szyi i ból kończyn.

[r] W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje astenię, zmęczenie, złe samopoczucie i letarg. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje astenię, zmęczenie, letarg i złe samopoczucie.

[s] W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, zmniejszenie frakcji wyrzutowej obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 434) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 170), niewydolność serca (n = 5), ostrą niewydolność serca (n = 1), przewlekłą niewydolność serca (n = 2), zastoinową niewydolność serca (n = 1) i dysfunkcję lewej komory (n = 4). W

przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, zmniejszenie frakcji wyrzutowej obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 125) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 20), dysfunkcję lewej komory (n = 1), niewydolność serca (n = 2), ostrą niewydolność serca (n = 1) oraz zastoinową niewydolność serca (n = 1). Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zmniejszenie frakcji wyrzutowej obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 104) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 36), niewydolność serca (n = 5), przewlekłą niewydolność serca (n = 1) oraz dysfunkcję lewej komory (n = 5).

[t] W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemię, zwiększenie stężenia bilirubiny niesprzężonej i zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemię i zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny niesprzężonej i hiperbilirubinemię.

[u] W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, przypadki reakcji związanych z wlewem obejmują reakcję związaną z wlewem (n = 28) i nadwrażliwość (n = 3). W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, przypadki reakcji związanych z wlewem obejmują reakcję związaną z wlewem (n = 6) i nadwrażliwość (n = 1). Większość przypadków reakcji związanych z wlewem była stopnia 1. i stopnia 2. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje reakcję związaną z wlewem (n = 10).

Opis wybranych działań niepożądanych

Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 2553) śródmiąższowa choroba płuc, nieinfekcyjne zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc i ostre śródmiąższowe zapalenie płuc zostały zgłoszone przez badacza u 13,8% pacjentów. Śródmiąższową chorobę płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc stwierdzono u 12,9% pacjentów, co doprowadziło do odstawienia produktu leczniczego u 8,7% pacjentów i przerwania podawania produktu leczniczego u 3,0% pacjentów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc była stopnia 1. (3,0%) i stopnia 2. (8,1%). Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 0,7% pacjentów, a u jednego pacjenta wystąpiły zdarzenia stopnia 4. Zdarzenia stopnia 5. (zakończone zgonem) wystąpiły u 1,0% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: -0,3 do 40,2), wliczając dwóch pacjentów, u których stwierdzono wcześniej istniejącą śródmiąższową chorobę płuc. U 27,4% pacjentów ze stwierdzoną śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc nie odnotowano poprawy po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 286 dni (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1133) śródmiąższowa choroba płuc, nieinfekcyjne zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc i ostre śródmiąższowe zapalenie płuc zostały zgłoszone przez badacza u 16,9% pacjentów. Śródmiąższową chorobę płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc stwierdzono u 15,4% pacjentów, co doprowadziło do odstawienia produktu leczniczego u 10,1% pacjentów i przerwania podawania produktu leczniczego u 4,7% pacjentów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc była stopnia 1. (4,1%) i stopnia 2. (8,6%). Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,1% pacjentów i wystąpiło jedno zdarzenie stopnia 4. Zdarzenia stopnia 5. (zakończone zgonem) wystąpiły u 1,6% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: -0,5 do 21,0), wliczając dwóch pacjentów, u których stwierdzono wcześniej istniejącą śródmiąższową chorobę płuc. U 37,4% pacjentów ze stwierdzoną śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc nie odnotowano poprawy po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 251 dni (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem (n = 431) śródmiąższowa choroba płuc, nieinfekcyjne zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc i ostre śródmiąższowe zapalenie płuc zostały zgłoszone przez badacza u 16,7% pacjentów. Śródmiąższową chorobę płuc potwierdzono u 13,0% pacjentów, co doprowadziło do odstawienia produktu leczniczego u 6,3% pacjentów i przerwania podawania produktu leczniczego u 7,0% pacjentów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc była

stopnia 1. (3,9%) i stopnia 2. (8,4%). Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 0,2% pacjentów. Nie stwierdzono zdarzenia stopnia 4. Zdarzenia stopnia 5. (zakończone zgonem) wystąpiły u 0,5% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 8,1 miesiąca (zakres: 0,6 do 33,8). U 26,8% pacjentów ze stwierdzoną śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc nie odnotowano poprawy po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 336 dni (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Neutropenia

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii
W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 3057) neutropenię zgłoszono u 35,9% pacjentów, a u 18,5% wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 43 dni (zakres od 0 dni do 51,5 miesiąca), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 21 dni (zakres od 1 dnia do 30,8 miesiąca). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 0,9% pacjentów, a jedno zdarzenie (<0,1%) miało charakter zdarzenia stopnia 5. (patrz punkt 4.2).

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1133) neutropenię zgłoszono u 45,9% pacjentów, a u 28,4% wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 16 dni (zakres od 1 dnia do 24,8 miesiąca), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 9 dni (zakres od 1 dnia do 17,2 miesiąca). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 2,6% pacjentów, a 0,1% z nich miało charakter zdarzeń stopnia 5. (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem
W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem w badaniach klinicznych (n = 431) neutropenię zgłoszono u 49% pacjentów, a u 24,8% wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 42 dni (zakres od 1 dnia do 36,8 miesiąca), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 20 dni (zakres od 1 dnia do 27,6 miesiąca). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 2,6% pacjentów, a jedno zdarzenie (0,2%) miało charakter zdarzenia stopnia 5. (patrz punkt 4.2).

Dysfunkcja lewej komory

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii
W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 3057) dysfunkcję lewej komory odnotowano u 181 pacjentów (5,9%), z czego 17 przypadków (0,6%) było stopnia 1., 147 przypadków (4,8%) było stopnia 2., 16 przypadków (0,5%) było stopnia 3., a 1 przypadek (<0,1%) był stopnia 4. Częstość występowania zmniejszenia LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub badanie MUGA) wynosiła 411/2740 (15,0%) w przypadku stopnia 2. i 22/2740 (0,8%) w przypadku stopnia 3. Nie badano leczenia produktem leczniczym Enhertu u pacjentów z LVEF mniejszą niż 50% przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.2).

Dysfunkcja lewej komory prowadziła do przerwania leczenia u 31/3057 (1,0%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zmniejszenia LVEF najwyższego stopnia wynosiła 6,9 miesiąca, a mediana czasu do poprawy LVEF (≥90% wartości w punkcie wyjściowym) wynosiła 2,8 miesiąca.

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1133) zmniejszenie LVEF odnotowano u 23 pacjentów (2,0%), z których 1 przypadek (0,1%) był stopnia 1., 16 przypadków (1,4%) było stopnia 2., a 6 przypadków (0,5%) było stopnia 3. Częstość występowania zmniejszenia LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub badanie MUGA) wynosiła 114/953 (12,0%) w przypadku stopnia 2. i 11/953 (1.2%) w przypadku stopnia 3.

Dysfunkcja lewej komory prowadziła do przerwania leczenia u 6/1133 (0,5%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zmniejszenia LVEF najwyższego stopnia wynosiła 5,5 miesiąca, a mediana czasu do poprawy LVEF (≥90% wartości w punkcie wyjściowym) wynosiła 2,8 miesiąca.

Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem
W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem (n = 431) dysfunkcję lewej komory odnotowano u 46 pacjentów (10,7%), z czego 4 przypadki (0,9%) było stopnia 1., 33 przypadki (7,7%) było stopnia 2., 8 przypadków (1,9%) było stopnia 3., a 1 przypadek (0,2%) był stopnia 4. Częstość występowania zmniejszenia LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub badanie MUGA) wynosiła 90/407 (22,1%) w przypadku stopnia 2. i 14/407 (3,4%) w przypadku stopnia 3. Nie badano leczenia produktem leczniczym Enhertu u pacjentów z LVEF mniejszą niż 50% przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.2).

Dysfunkcja lewej komory prowadziła do zaprzestania leczenia u 8/431 (1,9%) pacjentów a przerwania leczenia u 6/431 (1,4%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zmniejszenia LVEF najwyższego stopnia wynosiła 11,6 miesiąca, a mediana czasu do poprawy LVEF (≥90% wartości w punkcie wyjściowym) wynosiła 3,0 miesiące.

Reakcje związane z wlewem

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii
W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 3057) reakcje związane z wlewem zgłoszono u 31 pacjentów (1,0%), z czego większość miała stopień nasilenia 1. lub 2. Sześć zdarzeń (0,2%) dotyczących reakcji związanej z wlewem doprowadziło do przerwania podawania dawki, a 1 zdarzenie (<0,1%) doprowadziło do zakończenia leczenia.

W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1133) reakcje związane z wlewem zgłoszono u 7 pacjentów (0,6%); wszystkie te przypadki miały stopień nasilenia 1. lub 2. Nie zgłoszono żadnego zdarzenia stopnia 3. Jedno zdarzenie (0,1%) dotyczące reakcji związanej z wlewem doprowadziło do przerwania podawania dawki, a żadne zdarzenie nie doprowadziło do zakończenia leczenia.

Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem
W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem w badaniach klinicznych (n = 431) reakcje związane z wlewem zgłoszono u 10 pacjentów (2,3%), z czego większość miała stopień nasilenia 1. lub 2. Siedem zdarzeń (1,6%) dotyczących reakcji związanej z wlewem doprowadziło do przerwania podawania dawki, zaś żadne zdarzenie nie doprowadziło do zakończenia leczenia.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje potencjał immunogenności. W dawkach 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg ocenianych w badaniach klinicznych u 2,2% (70/3124) ocenianych pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciwko trastuzumabowi derukstekanowi po leczeniu produktem leczniczym Enhertu. Częstość występowania pojawiających się w trakcie leczenia przeciwciał neutralizujących przeciwko trastuzumabowi derukstekanowi wynosiła 0,1% (3/3124). Nie stwierdzono wyraźnego wpływu rozwoju przeciwciał na farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania i (lub) skuteczność produktu leczniczego Enhertu.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii
W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 3057) 27,1% było w wieku 65 lat lub starszych, a 5,8% było w wieku 75 lat lub starszych. Częstsze występowanie działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowano u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (48,2%) w porównaniu z pacjentami poniżej 65 lat (44,3%), co prowadziło do częstszego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych zakończonych zgonem wynosiła 2,2% u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz 0,8% u młodszych pacjentów.

Spośród 1133 pacjentów leczonych produktem Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów 39,6% było w wieku 65 lat lub starszych, a 7,9% było w wieku 75 lat lub starszych. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowana u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych wynosiła 60,8%, a u młodszych pacjentów 61,1%. Częstsze występowanie działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowano u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (64,4%) w porównaniu z pacjentami poniżej 75 lat (60,7%). U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych częściej występowały ciężkie działania niepożądane (34,4%) oraz zdarzenia zakończone zgonem (4,4%) w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 75 lat (21,2% i 1,6%). Dane umożliwiające ustalenie bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone.

Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem
W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem (n = 431), 17,4% było w wieku 65 lat lub starszych, a 3% było w wieku 75 lat lub starszych. Występowanie działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowano u 52% pacjentów w wieku 65 lat lub starszych i u 55,1% pacjentów młodszych. Częstość występowania działań niepożądanych zakończonych zgonem wynosiła 4,0% u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz 1,1% u pacjentów poniżej 65. roku życia. Częstość występowania orzeczonej śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc wynosiła 20,0% u pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz 11,5% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Różnice etniczne

W badaniach klinicznych nie obserwowano istotnych różnic w ekspozycji lub skuteczności pomiędzy pacjentami z różnych grup etnicznych. U pacjentów rasy azjatyckiej otrzymujących produkt leczniczy Enhertu w dawce 6,4 mg/kg częściej (różnica wynosząca ≥10%) występowała neutropenia (58,3% wobec 29,4%), niedokrwistość (55,2% wobec 38,3%), leukopenia (46,7% wobec 10,5%) i małopłytkowość (43,1% wobec 19,3%) w porównaniu z pacjentami niebędącymi rasy azjatyckiej. U 3,4% pacjentów rasy azjatyckiej wystąpiło zdarzenie krwawienia w ciągu 14 dni od wystąpienia małopłytkowości w porównaniu z 0,8% pacjentów innych ras.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki trastuzumabu derukstekanu. W badaniach klinicznych nie badano pojedynczych dawek większych niż 8,0 mg/kg. W przypadku przedawkowania należy ściśle obserwować pacjentów pod kątem przedmiotowych lub podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory HER2 (receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2), kod ATC: L01FD04

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Enhertu, trastuzumab derukstekan, jest koniugatem leku z przeciwciałem ukierunkowanym na HER2. Przeciwciało jest humanizowaną immunoglobuliną IgG1 anty-HER2 przyłączoną do derukstekanu, inhibitora topoizomerazy I (DXd), związaną przez rozszczepialny łącznik oparty na tetrapeptydzie. Koniugat przeciwciała z lekiem jest stabilny w osoczu. Funkcją części przeciwciała jest wiązanie się z HER2 ulegającym ekspresji na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Po związaniu kompleks trastuzumab derukstekan ulega internalizacji i wewnątrzkomórkowemu rozszczepieniu łącznika przez enzymy lizosomalne, które ulegają wzmożonej aktywności w komórkach nowotworowych. Po uwolnieniu DXd, po przejściu przez błonę, powoduje uszkodzenie DNA i apoptotyczną śmierć komórki. DXd, pochodna eksatekanu, jest około 10 razy silniejszy niż SN-38 – aktywny metabolit irynotekanu.

Badania *in vitro* wskazują, że ta część trastuzumabu derukstekanu, którą stanowi przeciwciało, i która ma taką samą sekwencję aminokwasów jak trastuzumab, również wiąże się z receptorem FcγRIIIa i dopełniaczem C1q. Przeciwciało pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity,* ADCC) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2. Ponadto przeciwciało hamuje sygnalizację poprzez szlak kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3 K) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2.

Skuteczność kliniczna

HER2-dodatni rak piersi

DESTINY-Breast09 (NCT04784715)
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem badano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, trójramiennym badaniu III fazy DESTINY-Breast09, do którego włączono 1157 dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim (IHC 3+ lub ISH+), zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, co określono za pomocą przeprowadzonych w centralnym laboratorium testów PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) i VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail.

W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z nadekspresją HER2, którzy nie byli wcześniej poddawani chemioterapii lub terapii ukierunkowanej na HER2 z powodu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci, (a) u których stwierdzono przerzutowego raka piersi *de novo* lub (b) którzy byli poddawani chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej i/lub terapii ukierunkowanej na HER2 ukończonej ponad 6 miesięcy przed rozpoznaniem zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Dopuszczalna były jedna linia terapii hormonalnej zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Z badania wykluczono pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, wymagających leczenia steroidami, lub ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc stwierdzonym w trakcie badań przesiewowych, pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu, pacjentów z wynikiem w skali ECOG >1 oraz pacjentów z klinicznie istotną chorobą serca w wywiadzie.

Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej produkt Enhertu 5,4 mg/kg w monoterapii (n = 387), produkt Enhertu 5,4 mg/kg i pertuzumab (n= 383) lub THP (taksan [docetaksel lub paklitaksel], trastuzumab i pertuzumab)(n = 387) we wlewie dożylnym raz na trzy tygodnie.

Pacjenci otrzymujący produkt Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem lub THP, których nowotwory wykazywały ekspresję HR (n = 416) mogli stosować równoczesną terapię hormonalną po 6 cyklach stosowania produktu Enhertu lub po zaprzestaniu stosowania taksanu w grupie stosującej THP. Dotyczyło to, odpowiednio, 13,5% (n = 28) pacjentów, których nowotwory wykazywały ekspresję HR w grupie stosującej produkt Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem i 38,3% (n = 80) pacjentów w grupie stosującej THP.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) oceniane przez niezależny centralny zespół oceniający, nieznający przydziału pacjentów do grup w badaniu (ang. *blinded independent central review,* BICR) zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST w. 1.1).

Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności stanowiło przeżycie całkowite (ang. *overall survival,* OS). PFS oparte na ocenie badacza, potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.

Cechy demograficzne pacjentów i wyjściowe cechy choroby były równomiernie rozłożone we wszystkich grupach leczenia. Dla 1157 randomizowanych pacjentów mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres: od 20 do 88), 82% było w wieku <65 lat, kobiety stanowiły 100%, rasy azjatyckiej było 50% pacjentów, 37,2% rasy białej, 2,6% było rasy czarnej lub Afroamerykanami. U 52,2% pacjentów występowała choroba *de novo*, 47,8% pacjentów miało chorobę nawracającą. Odsetek pacjentów, których nowotwory wykazywały ekspresję HR wynosił 53,2%. U 46,8% pacjentów HR nie ulegał ekspresji. U 30,9% pacjentów występowała mutacja PIK3CA.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 4 i na rycinie 1. Dane dotyczące OS były niepełne na etapie analizy cząstkowej PFS.

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY-Breast09

Parametr skuteczności	**Enhertu 5,4 mg/kg + pertuzumab* N = 383**	**THP§ N = 387**
Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg BICR		
Liczba zdarzeń (%)	118 (30,8)	172 (44,4)
Mediana, miesiące (95% CI)	40,7 (36,5; NE)	26,9 (21,8; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,56 (0,44; 0,71)	
Wartość p†	< 0,00001†	
Przeżycie całkowite (OS)		
Liczba zdarzeń (%)	58 (15,1)	68 (17,6)
Mediana, miesiące (95% CI)	NE	NE
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,84 (0,59; 1,19)	
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wg BICR‡		
n (%)	326 (85,1)	304 (78,6)
95% CI	(81,2; 88,5)	(74,1; 82,5)

CI = przedział ufności; NE (ang. *not estimable*) = niemożliwe do oszacowania

§ THP = taksan [docetaksel lub paklitaksel], trastuzumab i pertuzumab

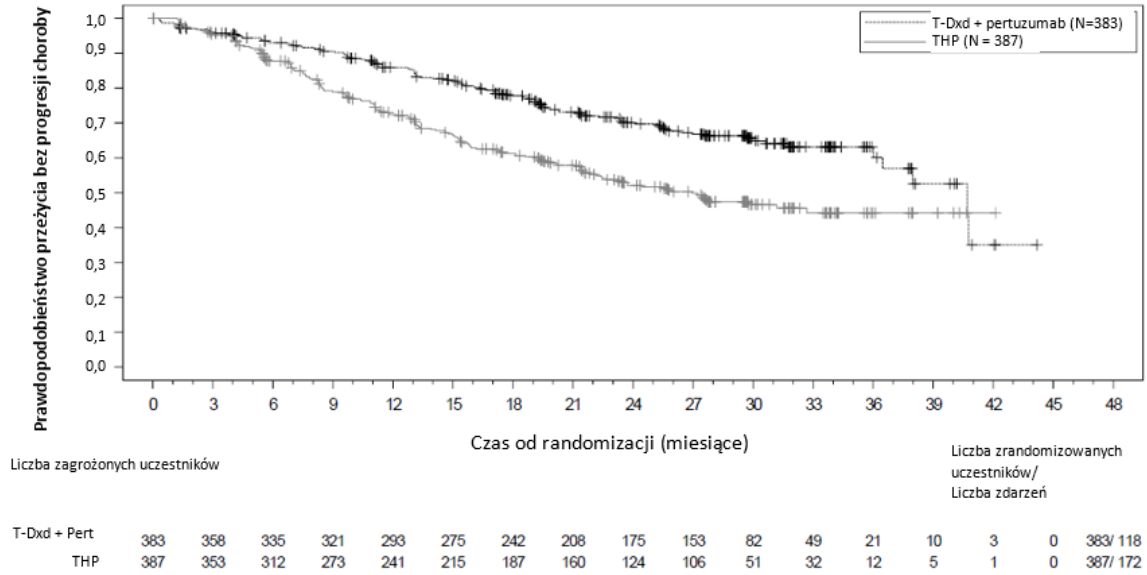
* Pacjenci, którzy zaprzestali stosowania produktu Enhertu z powodu toksyczności poprzedzającej progresję choroby mogli kontynuować leczenie w ramach badania, stosując trastuzumab. Dotyczyło to 8,7% pacjentów w grupie stosującej produkt Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem.

¶ Dla tej daty odcięcia danych (26 lutego 2025 r.), osiągnięto już kryterium przewagi (wartość P <0,00043) analizy cząstkowej dla produktu Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem w porównaniu z THP. Produkt Enhertu w skojarzeniu z placebo pozostaje zaślepiony do czasu ostatecznej analizy PFS, która jest planowana po osiągnięciu ustalonej wcześniej liczby zdarzeń PFS we wszystkich grupach.

† Wartość p obliczono za pomocą logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją.

‡ Wyniki niekorygowane pod kątem wielokrotnych porównań.

Ryc. 1. Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji wg BICR



DESTINY-Breast03 (NCT03529110)
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu badano w wieloośrodkowym, otwartym, kontrolowanym czynnym komparatorem, randomizowanym, dwuramiennym badaniu III fazy DESTINY-Breast03, do którego włączono pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej leczenie przerzutów trastuzumabem i taksanem lub u których doszło do nawrotu choroby w trakcie leczenia adjuwantowego lub w ciągu 6 miesięcy od jego zakończenia.

Wymagane były archiwalne próbki guza piersi w celu wykazania nadekspresji HER2 zdefiniowanego jako wynik HER2 IHC 3+ lub ISH-dodatni. Z badania wykluczono pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, wymagających leczenia steroidami, lub ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc stwierdzonym w trakcie badań przesiewowych, pacjentów z nieleczonymi i objawowymi przerzutami do mózgu, pacjentów z klinicznie istotną chorobą serca w wywiadzie oraz pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie przerzutów koniugatem leku z przeciwciałem skierowanym przeciwko HER2. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt Enhertu 5,4 mg/kg (N = 261) lub trastuzumab emtanzynę 3,6 mg/kg (N = 263) we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie. Randomizacja była stratyfikowana wedle statusu receptora hormonalnego, wcześniejszego leczenia pertuzumabem i obecności przerzutów do narządów trzewnych. Leczenie podawano do wystąpienia progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) oceniane przez niezależny centralny zespół oceniający, nieznający przydziału pacjentów do grup w badaniu (ang. *blinded independent central review*, BICR) zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST w. 1.1). Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności stanowiło przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). PFS oparte na ocenie badacza, potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.

Cechy demograficzne pacjentów i wyjściowe cechy choroby były równomiernie rozłożone w obu grupach leczenia. Spośród 524 randomizowanych pacjentów wyjściowe cechy demograficzne i cechy choroby były następujące: mediana wieku 54 lata (zakres: od 20 do 83); 65 lat lub więcej (20,2%); kobiety (99,6%); osoby rasy azjatyckiej (59,9%), osoby rasy białej (27,3%), osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie (3,6%); stan sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 (62,8%) lub 1 (36,8%); status receptora hormonalnego (dodatni: 51,9%); obecność przerzutów do narządów trzewnych (73,3%); obecność przerzutów do mózgu w punkcie wyjściowym (15,6%);

48,3% pacjentów otrzymało wcześniej jedną linię leczenia systemowego w chorobie przerzutowej. Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia przerzutów, wynosił 9,5%. Odsetek pacjentów uprzednio leczonych pertuzumabem wynosił 61,1%.

Na etapie wstępnie określonej analizy okresowej PFS w oparciu o 245 zdarzeń (73% wszystkich zdarzeń zaplanowanych do końcowej analizy) badanie wykazało statystycznie istotną poprawę PFS wg BICR u pacjentów randomizowanych do grupy Enhertu w porównaniu z grupą otrzymującą trastuzumab emtanzynę. Dane dotyczące PFS wg BICR z analizy pierwszorzędowej (data odcięcia danych 21 maja 2021 r.) oraz zaktualizowane wyniki dotyczące OS, ORR i DOR po zamknięciu bazy danych w dniu 25 lipca 2022 r. przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY-Breast03

Parametr skuteczności	**Enhertu N = 261**	**Trastuzumab emtanzyna N = 263**
Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg BICR[a]		
Liczba zdarzeń (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Mediana, miesiące (95% CI)	NR (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,28 (0,22; 0,37)	
Wartość p	p < 0,000001[†]	
Przeżycie całkowite (OS)[b]		
Liczba zdarzeń (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Mediana, miesiące (95% CI)	NR (40,5; NE)	NR (34,0; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,64 (0,47; 0,87)	
Wartość p[c]	p = 0,0037	
PFS wg BICR (zaktualizowane dane)[b]		
Liczba zdarzeń (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Mediana, miesiące (95% CI)	28,8 (22,4; 37,9)	6,8 (5,6; 8,2)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,33 (0,26; 0,43)	
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wg BICR[b]		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
95% CI	(73,1; 83,4)	(29,2; 41,1)
Odpowiedź całkowita n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Odpowiedź częściowa n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
Czas trwania odpowiedzi wg BICR[b]		
Mediana, miesiące (95% CI)	36,6 (22,4; NE)	23,8 (12,6; 34,7)

CI = przedział ufności; NE (ang. *not estimable*) = niemożliwe do oszacowania; NR (ang. not reached) = nie osiągnięto

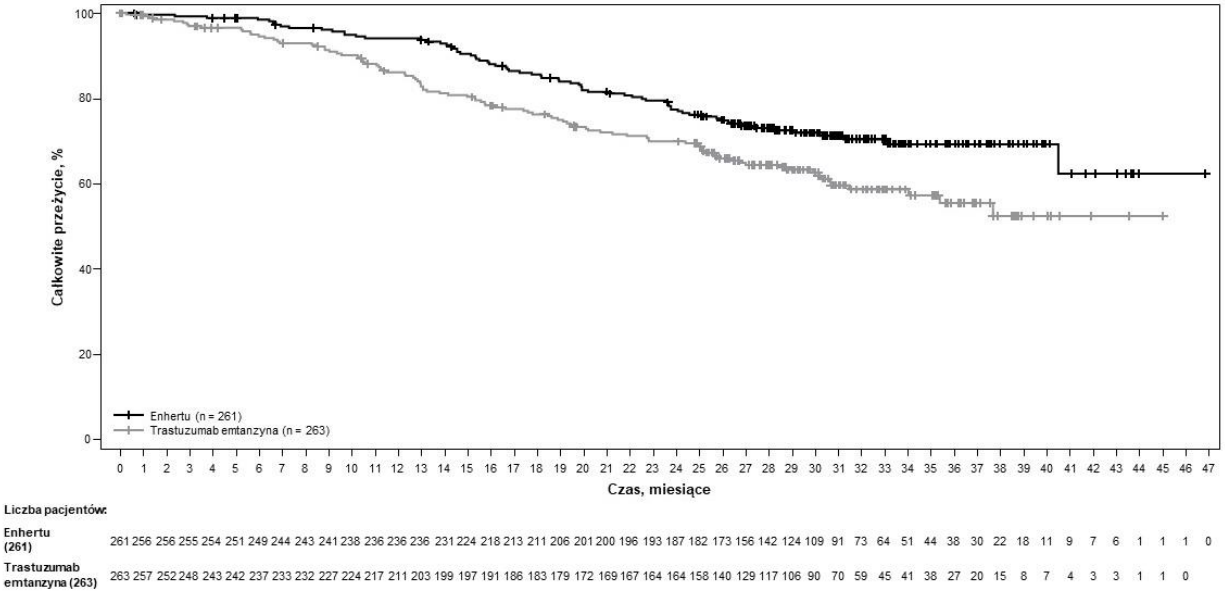
[†] Do szóstego miejsca po przecinku

[a] Data odcięcia danych 21 maja 2021 r.

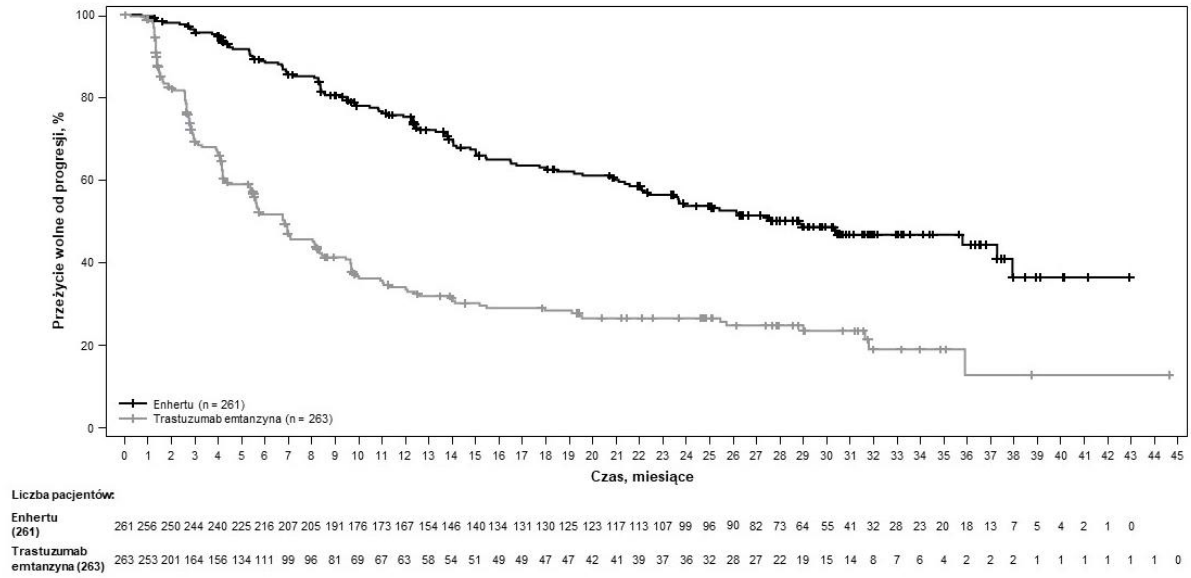
[b] Data odcięcia danych 25 lipca 2022 r. dla wcześniej zaplanowanej analizy okresowej OS

[c] Wartość p oparta na logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją; przekroczyła granicę skuteczności 0,013.

Ryc. 2. Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (data odcięcia danych 25 lipca 2022 r.)



Ryc. 3. Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji wg BICR (data odcięcia danych 25 lipca 2022 r.)



Podobne wyniki PFS obserwowano we wstępnie określonych podgrupach na podstawie wcześniejszego leczenia pertuzumabem, statusu receptora hormonalnego i obecności przerzutów do narządów trzewnych.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu oceniono w randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym, kontrolowanym czynnym komparatorem badaniu III fazy DESTINY-Breast02, do którego włączono pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym, HER2-dodatnim rakiem piersi, u których wystąpiła pierwotna lub wtórna oporność na wcześniejsze leczenie T-DM1. Wymagane były archiwalne próbki guza piersi w celu wykazania nadekspresji HER2 zdefiniowanej jako wynik HER2 IHC 3+ lub ISH-dodatni. Z badania wykluczono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, wymagających leczenia sterydami, lub śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc stwierdzonym w trakcie badań przesiewowych, pacjentów z nieleczonymi i objawowymi przerzutami do mózgu i pacjentów z klinicznie istotną chorobą serca w wywiadzie. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy

otrzymującej produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg (n = 406) we wlewie dożylnym co 3 tygodnie lub do grupy otrzymującej leczenie wybrane przez lekarza (n = 202, trastuzumab plus kapecytabina lub lapatynib plus kapecytabina). Randomizacja była stratyfikowana wedle statusu receptora hormonalnego, wcześniejszego leczenia pertuzumabem i przerzutów do narządów trzewnych w wywiadzie. Leczenie podawano do wystąpienia progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależny centralny zespół oceniający, nieznający przydziału pacjentów do grup w badaniu (ang. *blinded independent central review*, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności stanowiło przeżycie całkowite (OS). PFS oparte na ocenie badacza, potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) stanowiły cele drugorzędowe.

Cechy demograficzne i wyjściowe cechy choroby były podobne w grupach leczenia. Wśród 608 randomizowanych pacjentów mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres od 22 do 88); kobiety (99,2%); osoby rasy białej (63,2%), osoby rasy azjatyckiej (29,3%), osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie (2,8%); stan sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 (57,4%) lub 1 (42,4%); status receptora hormonalnego (dodatni: 58,6%); obecność przerzutów do narządów trzewnych (78,3%); obecność przerzutów do mózgu w punkcie wyjściowym (18,1%); 4,9% pacjentów otrzymało wcześniej jedną linię ogólnoustrojowego leczenia przerzutów.

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 6 oraz na rycinie 4 i 5.

Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY-Breast02

Parametr skuteczności	**Enhertu N = 406**	**Leczenie według wyboru lekarza N = 202**
PFS wg BICR		
Liczba zdarzeń (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Mediana, miesiące (95% CI)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,36 (0,28; 0,45)	
Wartość p	p <0,000001[†]	
Przeżycie całkowite (OS)		
Liczba zdarzeń (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Mediana, miesiące (95% CI)	39,2 (32,7; NE)	26,5 (21,0; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,66 (0,50; 0,86)	
Wartość p[a]	p = 0,0021	
PFS wg oceny badacza		
Liczba zdarzeń (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Mediana, miesiące (95% CI)	16,7 (14,3; 19,6)	5,5 (4,4; 7,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,28 (0,23; 0,35)	
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wg BICR		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
95% CI	(65,0; 74,1)	(23,0; 36,0)

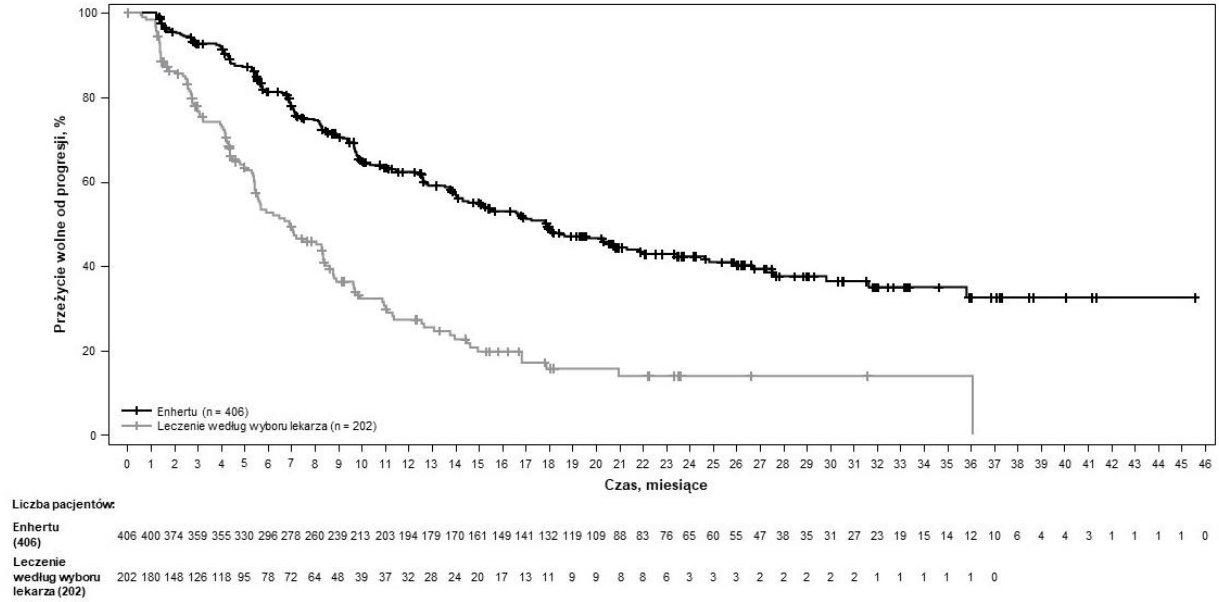
Parametr skuteczności	**Enhertu** **N = 406**	**Leczenie według wyboru lekarza** **N = 202**
Odpowiedź całkowita n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Odpowiedź częściowa n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
Czas trwania odpowiedzi wg BICR		
Mediana, miesiące (95% CI)	19,6 (15,9; NE)	8,3 (5,8; 9,5)

CI = przedział ufności; NE (ang. *not estimable*) = niemożliwe do oszacowania

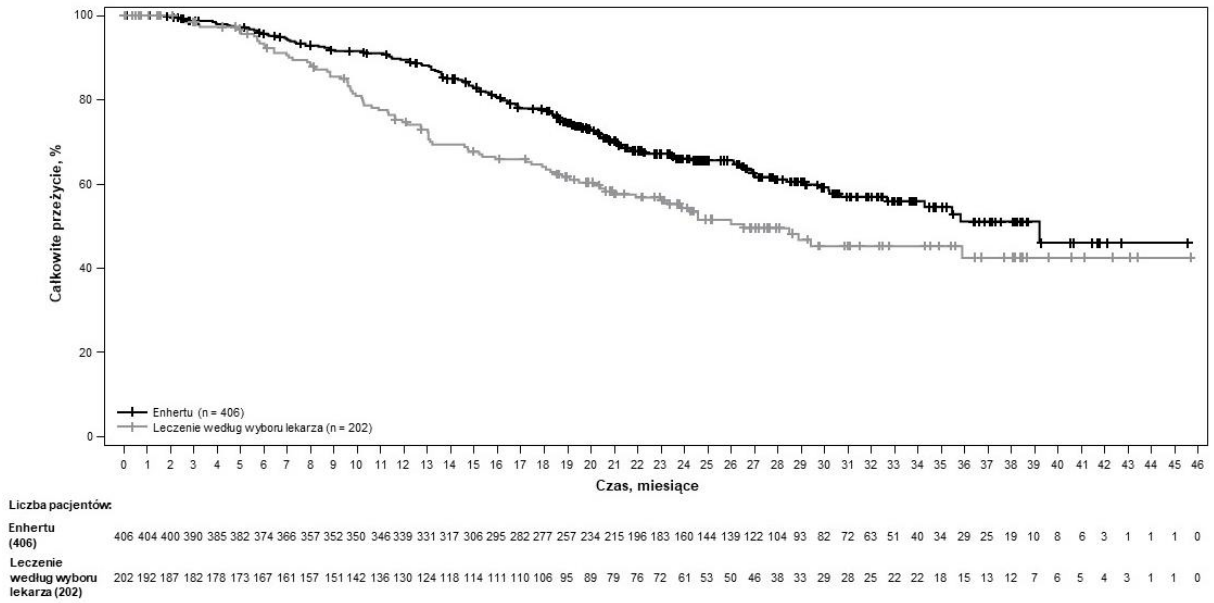
[†] Do szóstego miejsca po przecinku

[a] Wartość p oparta na logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją; przekroczyła granicę skuteczności 0,004.

Ryc. 4. Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji wg BICR



Ryc. 5. Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu badano w wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniu II fazy DESTINY-Breast01, do którego włączono pacjentów z

HER2-dodatnim, nieoperacyjnym i (lub) przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów opartych na anty-HER2, w tym trastuzumab emtanzynę (100%), trastuzumab (100%) i pertuzumab (65,8%). Wymagane były archiwalne próbki guza piersi w celu wykazania nadekspresji HER2 zdefiniowanej jako wynik HER2 IHC 3+ lub ISH-dodatni. Z badania wykluczono pacjentów z leczoną śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie lub stwierdzoną w trakcie badań przesiewowych, pacjentów z nieleczonymi lub objawowymi przerzutami do mózgu oraz pacjentów z klinicznie istotną chorobą serca w wywiadzie. Włączeni pacjenci mieli co najmniej jedną mierzalną zmianę według kryteriów RECIST w. 1.1. Produkt leczniczy Enhertu podawano we wlewie dożylnym w dawce 5,4 mg/kg raz na trzy tygodnie do czasu progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1 w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat*, ITT), ocenianej w ramach niezależnej oceny centralnej (ang. *independent central review*, ICR). Drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas trwania odpowiedzi (DOR).

Spośród 184 pacjentów włączonych do badania DESTINY-Breast01 wyjściowe cechy demograficzne i choroby były następujące: mediana wieku 55 lat (zakres: od 28 do 96); 65 lat lub więcej (23,9%); kobiety (100%); osoby rasy białej (54,9%), osoby rasy azjatyckiej (38,0%), osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie (2,2%); stan sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 (55,4%) lub 1 (44,0%); status receptora hormonalnego (dodatni: 52,7%); obecność przerzutów do narządów trzewnych (91,8%); wcześniej leczone i stabilne przerzuty do mózgu (13,0%); mediana liczby wcześniejszych terapii przypadków z przerzutami: 5 (zakres: 2 do 17); suma średnic docelowych zmian (<5 cm: 42,4%, ≥5 cm: 50,0%).

Wcześniejsza analiza (mediana czasu trwania obserwacji 11,1 miesiąca [zakres: 0,7 do 19,9 miesiąca]) wykazała potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi 60,9% (95% CI: 53,4; 68,0), przy czym 6,0% stanowiły osoby z całkowitą odpowiedzią i 54,9% z częściową odpowiedzią; 36,4% pacjentów miało stabilną chorobę, 1,6% miało postępującą chorobę, a 1,1% było niemożliwych do oceny. Mediana czasu trwania odpowiedzi w tym czasie wynosiła 14,8 miesiąca (95% CI: 13,8; 16,9), przy czym 81,3% pacjentów wykazało odpowiedź ≥6 miesięcy (95% CI: 71,9; 87,8). Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane na podstawie zaktualizowanej wartości po zamknięciu bazy danych przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 20,5 miesiąca (zakres: 0,7 do 31,4 miesiąca) przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY-Breast01 (analiza ITT)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (CI 95%)*†	61,4% (54,0; 68,5)
Odpowiedź całkowita (CR)	6,5%
Odpowiedź częściowa (PR)	54,9%
Czas trwania odpowiedzi‡	
Mediana, miesiące (95% CI)	20,8 (15,0; NR)
% z czasem trwania odpowiedzi ≥6 miesięcy (95% CI)§	81,5% (72,2; 88,0)

95% CI dla ORR obliczono metodą Cloppera-Pearsona
CI = przedział ufności
95% CI obliczony metodą Brookmeyera-Crowleya
* Potwierdzone odpowiedzi (przez zaślepiony niezależny centralny zespół oceniający) zdefiniowano jako zarejestrowaną odpowiedź albo CR albo PR, potwierdzoną przez powtórne badanie obrazowe wykonane co najmniej 4 tygodnie po wizycie, podczas której po raz pierwszy zaobserwowano odpowiedź.
† Spośród 184 pacjentów 35,9% pacjentów miało stabilną chorobę, 1,6% miało chorobę postępującą, a 1,1% było niemożliwych do oceny.
‡ Obejmuje 73 pacjentów z ocenzurowanymi danymi.
§ Na podstawie estymacji Kaplana-Meiera.
NR (ang. *not reached*) = nie osiągnięto

Spójne działanie przeciwnowotworowe obserwowano we wcześniej określonych podgrupach wyodrębnionych na podstawie wcześniejszego leczenia pertuzumabem i statusu receptora hormonalnego.

Rak piersi z niską i bardzo niską ekspresją HER2

DESTINY-Breast06 (NCT04494425)
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu badano w wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu III fazy DESTINY-Breast06, do którego włączono 866 dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z dodatnim receptorem hormonalnym (HR+) i z niską (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-) lub bardzo niską ekspresją HER2, zgodnie z oznaczeniem PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) ocenionym w laboratorium centralnym. Bardzo niska ekspresja HER2 (IHC 0 z wybarwieniem błony komórkowej, przedstawione jako IHC >0<1+ w badaniu) była zdefiniowana jako słabe i częściowe wybarwienie błony komórkowej w maksymalnie 10% komórek nowotworowych. Do badania kwalifikowali się pacjenci z progresją choroby po (a) co najmniej 2 liniach terapii hormonalnej we wskazaniu przerzutowym lub (b) po jednej linii terapii hormonalnej we wskazaniu przerzutowym i wystąpieniu progresji w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia hormonalnego leczenia adjuwantowego lub w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii hormonalnej pierwszej linii w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 we wskazaniu przerzutowym. Pacjenci po chemioterapii we wskazaniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym kwalifikowali się do badania, jeżeli byli wolni od choroby przez dłużej niż 12 miesięcy. Z badania wykluczono pacjentów po przebytej chemioterapii w leczeniu zaawansowanej lub przerzutowej choroby, pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, wymagających leczenia steroidami, lub ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc stwierdzonym w trakcie badań przesiewowych, pacjentów z niekontrolowaną lub klinicznie istotną chorobą serca, pacjentów z nieleczonymi i objawowymi przerzutami do mózgu lub z wynikiem oceny stanu sprawności według ECOG >1.

Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg (N = 436) we wlewie dożylnym raz na trzy tygodnie lub do grupy otrzymującej chemioterapię jednolekową zgodną z wyborem lekarza (N = 430, kapecytabina 60%, nab-paklitaksel 24% lub paklitaksel 16%). Randomizacja była stratyfikowana wedle wcześniejszego leczenia inhibitorem CDK4/6 (tak lub nie), wcześniejszego leczenia taksanem we wskazaniu nieprzerzutowym (tak lub nie) oraz statusu HER2 próbek guza określonego za pomocą IHC (IHC 2+/ISH-, IHC 1+, IHC >0 <1+). Leczenie produktem Enhertu podawano do wystąpienia progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie wolne od progresji (PFS) w przypadku pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, oceniane przez niezależny centralny zespół oceniający, nieznający przydziału pacjentów do grup w badaniu (ang. *blinded independent central review,* BICR) zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności stanowiło PFS oceniane przez BICR zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1 w populacji ogólnej (wszyscy zrandomizowani pacjenci z niską i bardzo niską ekspresją HER2), przeżycie całkowite (OS) w grupie pacjentów z niską ekspresją HER2 i OS w populacji ogólnej. ORR i DOR stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.

W populacji ogólnej cechy demograficzne pacjentów i wyjściowe cechy guza były podobne w obu grupach leczenia. Spośród 866 randomizowanych pacjentów cechy demograficzne były następujące: mediana wieku 57 lat (zakres: 28 do 87); 31% to osoby w wieku 65 lat lub starsze; 99,9% to kobiety; 53% stanowiły osoby rasy białej, 35% to osoby rasy azjatyckiej, 1% to osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie. Wyjściowy stan sprawności według ECOG u pacjentów wynosił 0 (59%) lub 1 (39%); status IHC >0<1+ występował u 18% pacjentów, IHC 1+ występował u 55%, IHC 2+/ISH- u 27%; u 67% pacjentów występowały przerzuty do wątroby, u 32% przerzuty do płuc, u 8% przerzuty do mózgu, a u 3% jedynie przerzuty do kości. Mediana liczby linii leczenia wynosiła 2 wcześniejsze linie terapii hormonalnej we wskazaniu przerzutowym (zakres: 1 do 5), z czego 17% pacjentów otrzymało 1 linię, a 68% dwie linie leczenia. U 89% pacjentów stosowano wcześniejsze leczenie

hormonalne w skojarzeniu z CDK4/6i we wskazaniu przerzutowym, 47% pacjentów otrzymało wcześniejsze leczenie antracyklinami, a u 41% stosowano wcześniejsze leczenie taksanem we wskazaniu nieprzerzutowym.

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 8 oraz na rycinie 6 i 7.

Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY-Breast06

Parametr skuteczności	**Kohorta z niską ekspresją HER2**		**Populacja ogólna (kohorta z niską i bardzo niską ekspresją HER2)**	
	Enhertu (N = 359)	**Chemoterapia (N = 354)**	**Enhertu (N = 436)**	**Chemoterapia (N = 430)**
Przeżycie wolne od progresji wg BICR				
Liczba zdarzeń (%)	225 (62,7)	232 (65,5)	269 (61,7)	271 (63,0)
Mediana, miesiące (95% CI)	13,2 (11,4; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)	13,2 (12,0; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,62 (0,52; 0,75)		0,64 (0,54; 0,76)	
Wartość p	<0,0001		<0,0001	
Przeżycie całkowite*				
Liczba zdarzeń (%)	136 (37,9)	146 (41,2)	161 (36,9)	174 (40,5)
Mediana, miesiące (95% CI)	28,9 (25,7; 33,7)	27,1 (23,5; 29,9)	28,9 (26,4; 32,7)	27,4 (23,9; 29,9)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,83 (0,66; 1,05)		0,81 (0,66; 1,01)	
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi wg BICR†				
n (%)	203 (56,5)	114 (32,2)	250 (57,3)	134 (31,2)
95% CI	51,2; 61,7	27,4; 37,3	52,5; 62,0	26,8; 35,8
Czas trwania odpowiedzi wg BICR†				
Mediana, miesiące (95% CI)	14,1 (11,8; 15,9)	8,6 (6,7; 11,3)	14,3 (12,5; 15,9)	8,6 (6,9; 11,5)

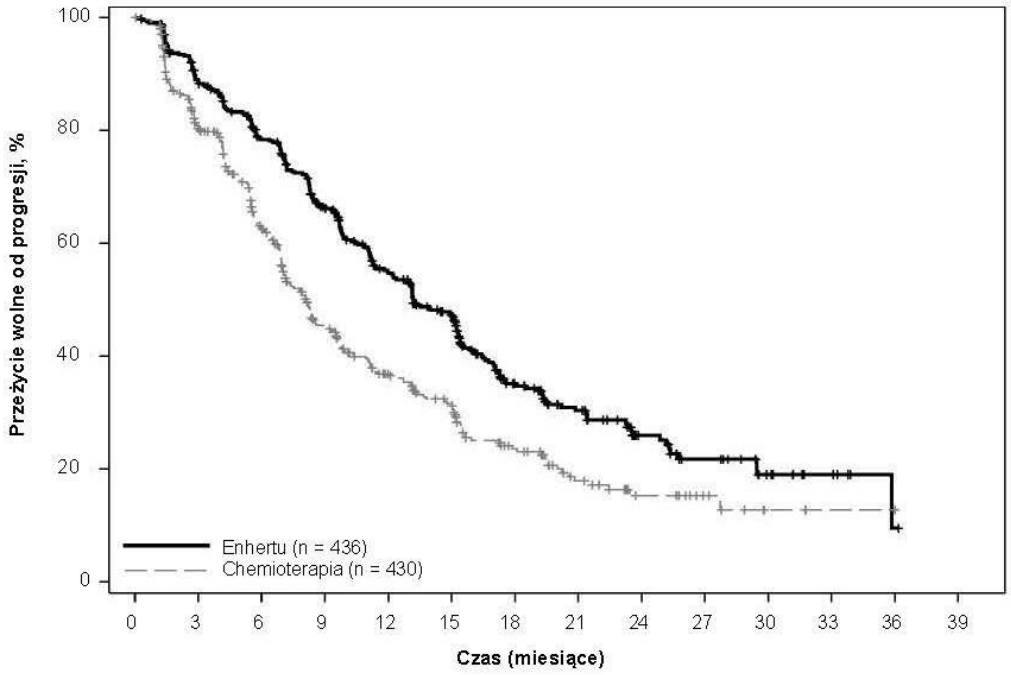
Data odcięcia danych: 18 marca 2024 r.
CI = przedział ufności
* Pierwsza zaplanowana analiza okresowa
† Wyniki nie były kontrolowane pod kątem błędu typu I i należy interpretować je opisowo.

Zaobserwowano spójne korzyści w zakresie PFS we wszystkich wstępnie określonych podgrupach, w tym w podgrupie opartej na ekspresji HER2 (IHC >0 <1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), wcześniejszym leczeniu inhibitorem CDK4/6 (tak lub nie), wcześniejszym leczeniu taksanem we wskazaniu nieprzerzutowym (tak lub nie) oraz liczbie wcześniejszych linii terapii hormonalnej we wskazaniu przerzutowym.

W podgrupie z bardzo niską ekspresją HER2 (n = 152) mediana PFS wynosiła 13,2 miesiąca (95% CI: 9,8; 17,3) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu (N = 76) w porównaniu do 8,3 miesiąca (95% CI: 5,8; 15,2) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej chemioterapię z współczynnikiem ryzyka 0,78 (95% CI: 0,50; 1,21). Mediana OS

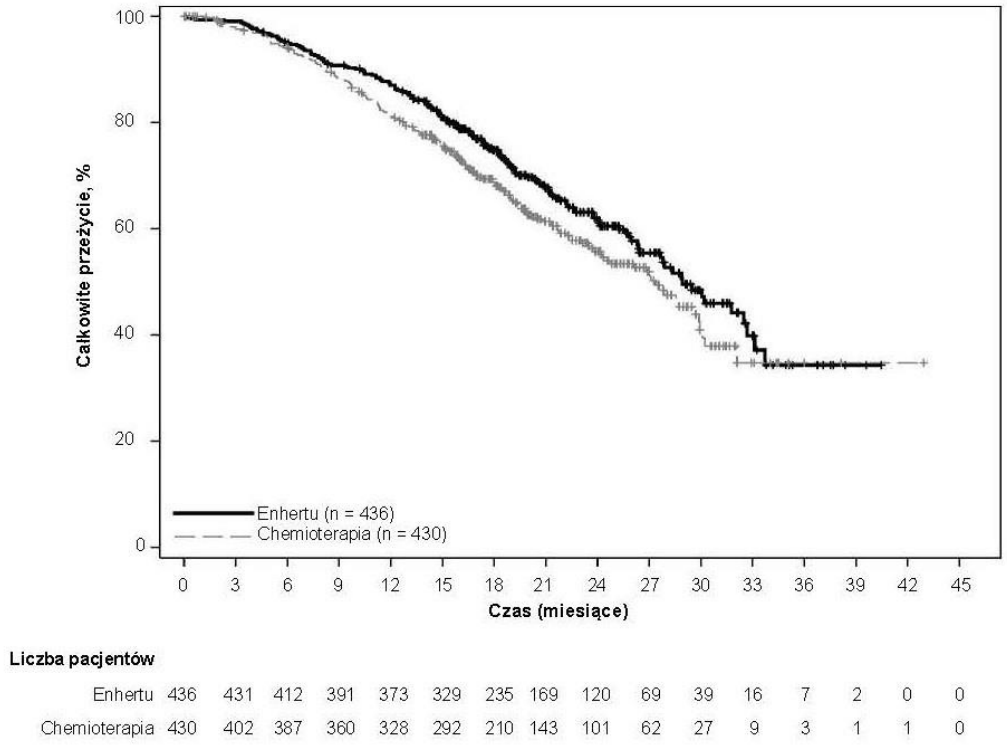
wynosiła 29,5 miesiąca (95% CI: 27,9; niemożliwe do oszacowania) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu i 27,4 miesiąca (95% CI: 19,4; niemożliwe do oszacowania) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej chemioterapię z współczynnikiem ryzyka 0,75 (95% CI: 0,43; 1,29). Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 61,8% (95% CI: 50,0; 72,8) i 26,3% (95% CI: 16,9; 37,7) odpowiednio u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu i chemioterapię. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 14,3 miesiąca (95% CI: 9,2; 20,7) i 14,1 miesiąca (95% CI: 5,9, niemożliwe do oszacowania) odpowiednio u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu i chemioterapię.

Ryc. 6. Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (populacja ogólna)



Liczba pacjentów														
Enhertu	436	375	319	258	199	156	82	56	32	21	11	6	1	0
Chemioterapia	430	306	224	142	103	79	44	25	13	7	2	1	1	0

Ryc. 7. Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (populacja ogólna)



Liczba pacjentów

Enhertu	436	431	412	391	373	329	235	169	120	69	39	16	7	2	0	0
Chemioterapia	430	402	387	360	328	292	210	143	101	62	27	9	3	1	1	0

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu badano w wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu III fazy DESTINY-Breast04, do którego włączono 557 dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Badanie obejmowało dwie kohorty: 494 pacjentów z dodatnim receptorem hormonalnym (HR+) oraz 63 pacjentów bez obecności receptora hormonalnego (HR-). Niska ekspresja HER2 była zdefiniowana jako wynik IHC 1+ (zdefiniowane jako słabe częściowe wybarwienie błony komórkowej w ponad 10% komórek nowotworowych) lub IHC 2+/ISH-, zgodnie z oznaczeniem PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) ocenionym w laboratorium centralnym. Wymagane było wcześniejsze otrzymanie przez pacjentów chemoterapii we wskazaniu przerzutowym lub wystąpienie nawrotu choroby w trakcie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia. Zgodnie z kryteriami włączenia do badania pacjenci z HR+ musieli otrzymać co najmniej jedną terapię hormonalną i nie kwalifikować się do kolejnej terapii hormonalnej podczas randomizacji. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie lub do grupy otrzymującej chemioterapię zgodną z wyborem lekarza (N = 184, erybulina 51,1%, kapecytabina 20,1%, gemcytabina 10,3%, nab-paklitaksel 10,3% lub paklitaksel 8,2%). Randomizacja była stratyfikowana wedle statusu HER2 określonego przez IHC (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-), liczby wcześniejszych linii chemioterapii we wskazaniu przerzutowym (1 lub 2) oraz statusu HR/wcześniejszego leczenia CDK4/6i (HR-dodatni z wcześniejszym leczeniem inhibitorem CDK4/6, HR-dodatni bez wcześniejszego leczenia inhibitorem CDK4/6 lub HR-ujemny). Leczenie podawano do wystąpienia progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Z badania wykluczono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, wymagających leczenia steroidami, lub ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc stwierdzonym w trakcie badań przesiewowych oraz pacjentów z klinicznie istotną chorobą serca w wywiadzie. Z badania wykluczono również pacjentów z nieleczonymi lub objawowymi przerzutami do mózgu lub pacjentów z wynikiem oceny stanu sprawności według ECOG >1.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie wolne od progresji (PFS) w przypadku pacjentów z HR-dodatnim rakiem piersi oceniane przez niezależny centralny zespół oceniający, nieznający przydziału pacjentów do grup w badaniu (ang. *blinded independent central review,* BICR) zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności stanowiło PFS na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1 w populacji ogólnej (wszyscy zrandomizowani pacjenci ze statusem HR-dodatnim i HR-ujemnym), przeżycie całkowite (OS) w grupie pacjentów ze statusem HR-dodatnim, i OS w populacji ogólnej. ORR, DOR oraz wyniki leczenia zgłaszane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PRO) stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.

Cechy demograficzne pacjentów i wyjściowe cechy guza były równomiernie rozłożone w obu grupach. Spośród 557 randomizowanych pacjentów wyjściowe cechy demograficzne i cechy choroby były następujące: mediana wieku 57 lat (zakres: od 28 do 81); 23,5% to osoby w wieku 65 lat lub starsze; 99,6% to kobiety, a 0,4% to mężczyźni; 47,9% stanowiły osoby rasy białej, 40,0% to osoby rasy azjatyckiej, 1,8% to osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie. Wyjściowy stan sprawności według ECOG u pacjentów wynosił 0 (54,8%) lub 1 (45,2%); status IHC 1+ występował u 57,6% pacjentów, IHC 2+/ISH- u 42,4%, HR-dodatni u 88,7%, HR-ujemny u 11,3%; u 69,8% występowały przerzuty do wątroby, u 32,9% przerzuty do płuc, a u 5,7% przerzuty do mózgu. Odsetek pacjentów stosujących wcześniej antracykliny w leczeniu (neo)adjuwantowym wynosił 46,3%, a we wskazaniu miejscowo zaawansowanym i (lub) przerzutowym wynosił 19,4%. Mediana wynosiła 3 wcześniejsze linie ogólnoustrojowego leczenia przerzutów (zakres: 1 do 9), przy czym 57,6% pacjentów otrzymało wcześniej 1 schemat chemioterapii, 40,9% 2 schematy, a u 3,9% pacjentów wykazano wczesną progresję (progresja w leczeniu (neo)adjuwantowym). Wśród pacjentów ze statusem HR-dodatnim mediana wcześniejszych linii terapii hormonalnych wynosiła 2 (zakres: 0 do 9), a 70% otrzymywało wcześniej leczenie inhibitorem CDK4/6.

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 9 oraz na rycinie 8 i 9.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY-Breast04

Parametr skuteczności	**Kohorta HR-dodatnia**		**Populacja ogólna (kohorta HR-dodatnia i HR-ujemna)**	
	Enhertu (N = 331)	**Chemoterapia (N = 163)**	**Enhertu (N = 373)**	**Chemoterapia (N = 184)**
Przeżycie całkowite				
Liczba zdarzeń (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Mediana, miesiące (95% CI)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
Wartość p	0,0028		0,001	
Przeżycie wolne od progresji wg BICR				
Liczba zdarzeń (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Mediana, miesiące (95% CI)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
Wartość p	<0,0001		<0,0001	

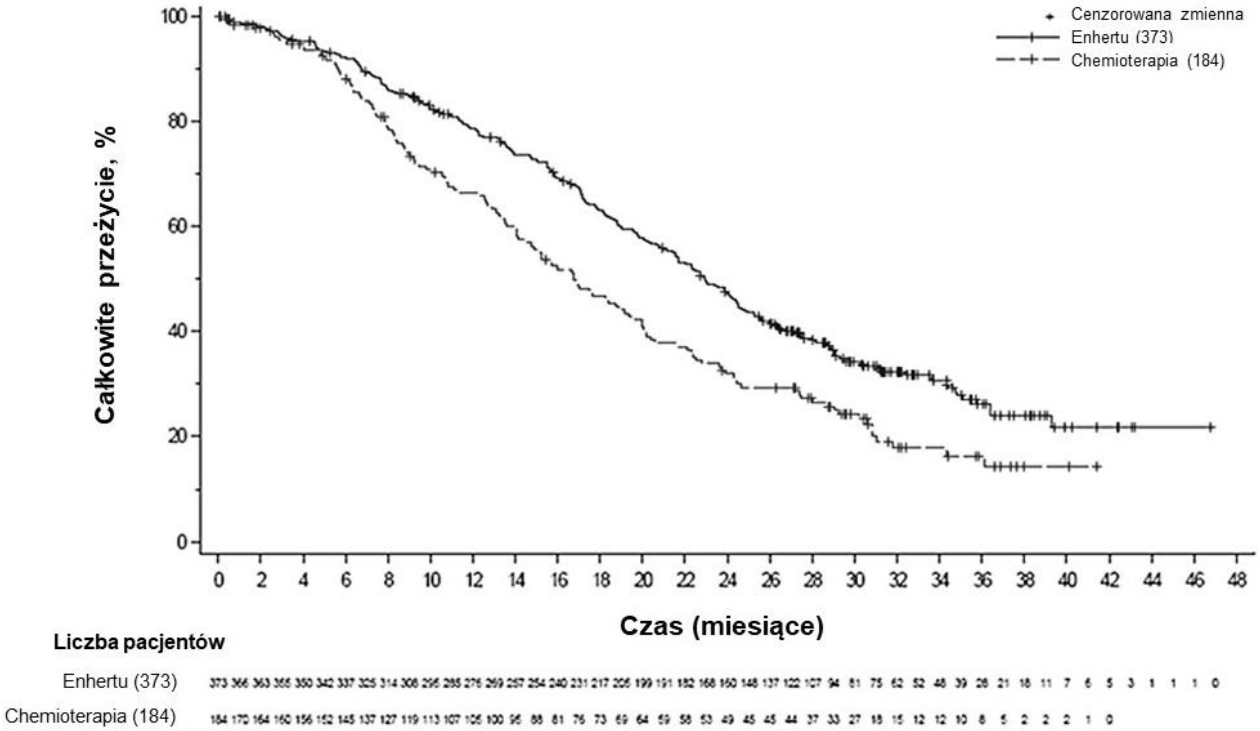
Parametr skuteczności	Kohorta HR-dodatnia		Populacja ogólna (kohorta HR-dodatnia i HR-ujemna)	
	Enhertu (N = 331)	**Chemoterapia (N = 163)**	**Enhertu (N = 373)**	**Chemoterapia (N = 184)**
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi wg BICR *				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
95% CI	47,0; 58,0	11,0; 22,8	47,1; 57,4	11,3; 22,5
Odpowiedź całkowita n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Odpowiedź częściowa n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Czas trwania odpowiedzi wg BICR*				
Mediana, miesiące (95% CI)	10,7 (8,5; 13,7)	6,8 (6,5; 9,9)	10,7 (8,5; 13,2)	6,8 (6,0; 9,9)

CI = przedział ufności
*Na podstawie danych z elektronicznej karty obserwacji pacjenta dla kohorty HR-dodatniej: N = 333 w przypadku grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu i N = 166 w przypadku grupy otrzymującej chemioterapię.

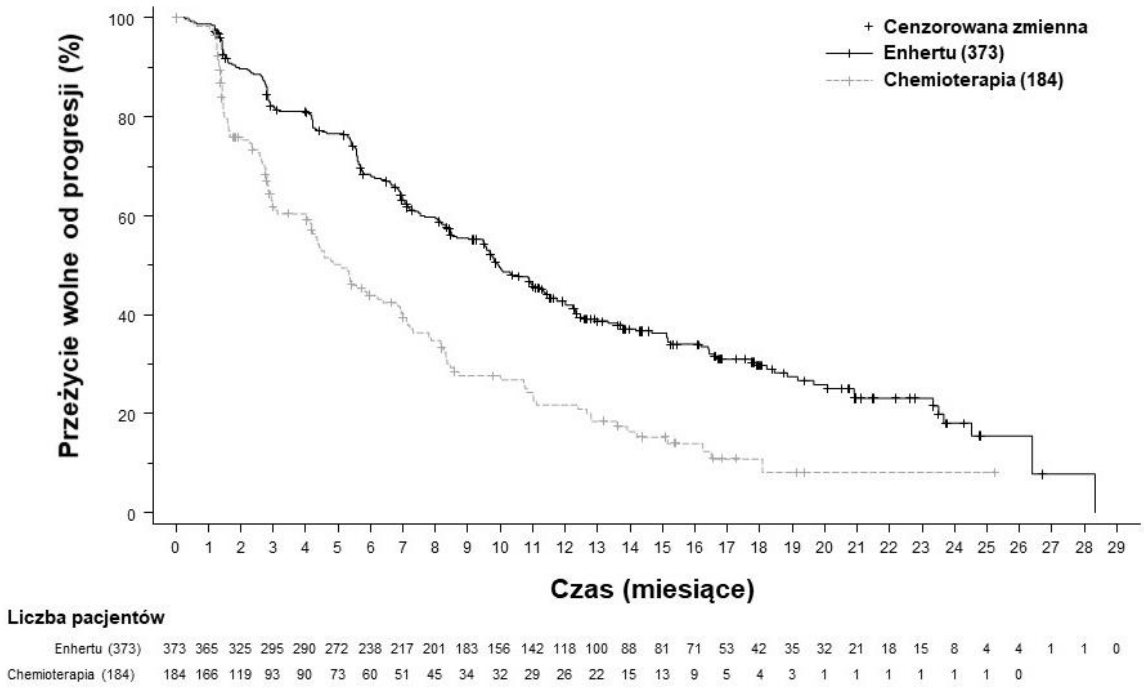
Zaobserwowano spójne korzyści w zakresie OS i PFS we wszystkich wstępnie określonych podgrupach, w tym w podgrupie opartej na statusie HR, w podgrupie otrzymującej wcześniejsze leczenie CDK4/6i, w podgrupie opartej na liczbie wcześniejszych chemioterapii oraz na statusie IHC 1+ i IHC 2+/ISH-. W podgrupie ze statusem HR-ujemnym mediana OS wynosiła 18,2 miesiąca (95% CI: 13,6, niemożliwe do oszacowania) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu w porównaniu do 8,3 miesiąca (95% CI: 5,6; 20,6) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej chemioterapię z współczynnikiem ryzyka 0,48 (95% CI: 0,24, 0,95). Mediana PFS wynosiła 8,5 miesiąca (95% CI: 4,3; 11,7) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu i 2,9 miesiąca (95% CI: 1,4; 5,1) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej chemioterapię z współczynnikiem ryzyka 0,46 (95% CI: 0,24; 0,89).

W zaktualizowanej analizie opisowej, w której mediana czasu obserwacji wynosiła 32 miesiące, poprawa w zakresie OS była zgodna z analizą pierwszorzędową. Współczynnik ryzyka (*hazard ratio,* HR) w całej populacji wynosił 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86), a mediana OS wynosiła 22,9 miesiąca (95% CI: 21,2; 24,5) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Enhertu w porównaniu do 16,8 miesiąca (95% CI: 14,1; 19,5) w grupie otrzymującej chemioterapię. Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla zaktualizowanej analizy OS przedstawiono na ryc. 8.

Ryc. 8. Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (populacja ogólna) (analiza zaktualizowana)



Ryc. 9. Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji wg BICR (populacja ogólna)



NDRP

DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu badano w randomizowanym badaniu fazy II, DESTINY-Lung02, oceniającym dwa poziomy dawek. Pacjenci i badacze byli zaślepieni w odniesieniu do przydzielonej dawki badanego leku. Do badania włączono dorosłych pacjentów z przerzutowym NDRP z mutacją w genie HER2, którzy otrzymali co najmniej jeden schemat chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Identyfikacji aktywującej mutacji w genie

HER2 (ERBB2) dokonywano prospektywnie w tkance nowotworowej w laboratorium lokalnym przy pomocy zwalidowanego testu takiego jak sekwencjonowanie nowej generacji, łańcuchowa reakcja polimerazy lub spektrometria masowa. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu w dawce 5,4 mg/kg lub do grupy otrzymującej 6,4 mg/kg co 3 tygodnie. Randomizacja była stratyfikowana według wcześniejszego leczenia przeciwciałami przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (ang. *anti-programmed cell death receptor-1*, PD-1) i (lub) przeciwko jego ligandowi (ang. *anti-programmed cell death ligand 1*, PD-L1) (tak lub nie). Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Z badania wykluczono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, wymagających leczenia steroidami, lub ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w czasie badania przesiewowego oraz pacjentów z istotną klinicznie chorobą serca. Z badania wykluczono także pacjentów z nieleczonymi i objawowymi przerzutami do mózgu lub stanem sprawności ECOG >1.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był potwierdzony na podstawie BICR odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1. Drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas trwania odpowiedzi (DOR).

Spośród 102 pacjentów włączonych do grupy otrzymującej dawkę 5,4 mg/kg cechy demograficzne pacjentów i wyjściowe cechy choroby były następujące: mediana wieku 59,4 roku (zakres: od 31 do 84); 63,7% to kobiety; 63,7% stanowiły osoby rasy azjatyckiej, 22,5% − osoby rasy białej, a 13,7% − osoby innej rasy; stan sprawności według ECOG u pacjentów wynosił 0 (28,4%) lub 1 (71,6%); u 97,1% występowała mutacja w domenie kinazy ERBB2, u 2,9% w domenie pozakomórkowej; u 96,1% występowała mutacja HER2 w eksonie 19 lub 20; u 34,3% występowały stabilne przerzuty do mózgu; 46,1% było byłymi palaczami, a żaden z pacjentów nie palił w momencie włączenia do badania; 21,6% przeszło wcześniej resekcję płuca. We wskazaniu przerzutowym 32,4% pacjentów otrzymało 2 wcześniejsze linie leczenia ogólnoustrojowego, 100% otrzymało chemioterapię opartą na pochodnych platyny, 73,5% otrzymało leczenie przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-PD-L1, a 50,0% otrzymało chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z leczeniem przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-PD-L1.

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 10. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 11,5 miesiąca (data odcięcia bazy danych: 23 grudnia 2022 r.).

Tabela 10. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY-Lung02

Parametr skuteczności	**DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg N = 102**
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi wg BICR	
n (%)	50 (49,0)
(95% CI)*	(39,0, 59,1)
Odpowiedź całkowita n (%)	1 (1,0)
Odpowiedź częściowa n (%)	49 (48,0)
Czas trwania odpowiedzi	
Mediana, miesiące (95% CI) †	16,8 (6,4; NE)

*95% CI obliczony metodą Cloppera-Pearsona
CI = przedział ufności, NE (ang. *not estimable*) = niemożliwe do oszacowania
†95% CI obliczony metodą Brookmeyera-Crowleya

Rak żołądka

DESTINY-Gastric04 (NCT04704934)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu badano w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu III fazy DESTINY-Gastric04 z grupą kontrolną otrzymującą czynny lek. Do badania włączono pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których doszło do progresji w trakcie leczenia według schematu opartego na trastuzumabie lub po jego zakończeniu. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu (n=246) lub ramucyrumab z paklitakselem (n=248). Randomizacja była stratyfikowana według statusu HER2 (IHC 3+ lub IHC 2+/ISH dodatni), regionu geograficznego (Azja [z wyłączeniem Chin kontynentalnych] w porównaniu z Europą Zachodnią w porównaniu z Chinami kontynentalnymi/resztą świata) oraz czasu do progresji podczas leczenia pierwszego rzutu (<6 miesięcy lub ≥6 miesięcy). Próbki guza musiały mieć lokalnie lub centralnie potwierdzoną obecność HER2, zdefiniowaną jako dodatni wynik IHC 3+ lub IHC 2+/ISH. Z badania wykluczono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, wymagających leczenia steroidami, lub śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w czasie badania przesiewowego, pacjentów z istotną klinicznie chorobą serca w wywiadzie oraz pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu. Leczenie stosowano do czasu progresji choroby, zgonu lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były przeżycie wolne od progresji (PFS), potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) oraz czas trwania odpowiedzi DOR.

Demograficzne i wyjściowe cechy choroby były podobne w obu grupach leczenia. Spośród 494 pacjentów włączonych do badania DESTINY-Gastric04 mediana wieku wynosiła 63,7 roku (zakres od 21,1 do 87,0); 79,4% stanowili mężczyźni; 49,8% było rasy białej, 40,1% rasy azjatyckiej i 0,4% rasy czarnej lub Afroamerykanie. Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0 (37,4%) lub 1 (61,9%); u 61,1% występował gruczolakorak żołądka, a u 38,9% gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego; u 84% wynik badania IHC wynosił 3+, a u 16% wynik badania był IHC 2+/ISH-dodatni, u 70% pacjentów występowały przerzuty w dwóch lub więcej miejscach, u 61,7% występowały przerzuty do wątroby, a u 6,9% przerzuty do mózgu; u 15,6% pacjentów wcześniej stosowano immunoterapię.

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 11 oraz na rycinie 10.

Tabela 11. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY-Gastric04

Parametr skuteczności	**Enhertu N = 246**	**Ramucyrumab plus paklitaksel N = 248**
Całkowity czas przeżycia (OS)		
Liczba zdarzeń (%)	124 (50,4)	142 (57,3)
Mediana, miesiące (95% CI)	14,7 (12,1; 16,6)	11,4 (9,9; 15,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[*]	0,70 (0,55; 0,90)	
wartość p[†]	P=0,0044	
Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg oceny badacza		
Liczba zdarzeń (%)	166 (67,5)	156 (62,9)
Mediana, miesiące (95% CI)	6,7 (5,6; 7,1)	5,6 (4,9; 5,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[*]	0,74 (0,59; 0,92)	
wartość p[†]	p=0,0074	
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wg oceny badacza[††]		
n (%)	104 (44,3)	69 (29,1)
95% CI	(37,8; 50,9)	(23,4; 35,3)
wartość p[§]	p=0,0006	

Parametr skuteczności	Enhertu N = 246	Ramucyrumab plus paklitaksel N = 248
Odpowiedź całkowita n (%)	7 (3,0)	3 (1,3)
Odpowiedź częściowa n (%)	97 (41,3)	66 (27,8)
Czas trwania odpowiedzi wg oceny badacza		
Mediana, miesiące (95% CI)	7,4 (5,7; 10,1)	5,3 (4,1; 5,7)

CI = przedział ufności

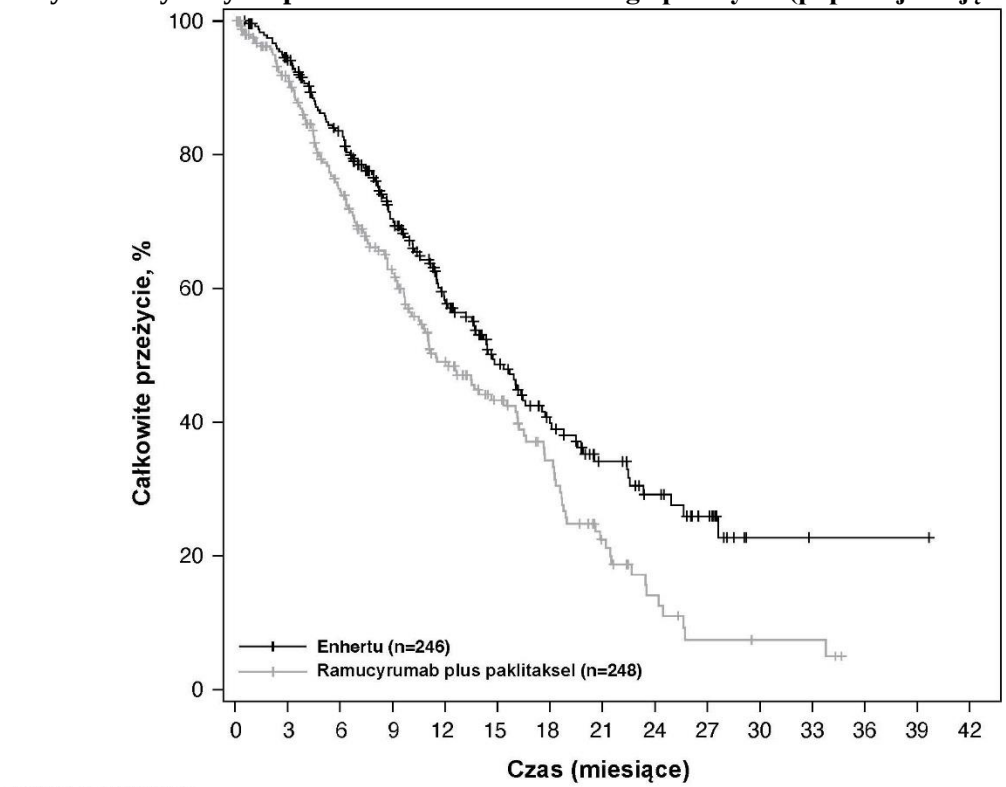
*Dwustronna wartość p oparta na logarytmicznym teście rang i stratyfikowanym modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, skorygowana o czynniki stratyfikacji wg IRT: status HER2 (IHC 3+ lub IHC 2+/ISH+).

†Wartość oparta na logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją wg statusu HER2 (IHC3+ lub IHC2+/ISH+)

†† Pacjenci kwalifikujący się do ORR to osoby, które zostały zrandomizowane co najmniej 77 dni (tj. 2 × 6 tygodni – 1 tydzień) przed datą odcięcia danych z analizy okresowej. Potwierdzony ORR oblicza się, używając kwalifikujących się pacjentów jako mianownika: Enhertu = 235, ramucyrumab plus paklitaksel = 237.

§ Wartość p dla różnicy w ORR oblicza się za pomocą testu Cochrana-Mantela-Haenszela skorygowanego o czynnik stratyfikacji: status HER2 (IHC 3+ lub IHC 2+/ISH+).

Ryc. 10 Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia (populacja objęta analizą)



Liczba pacjentów:

Enhertu (246)	246	219	185	134	94	65	45	30	21	12	2	1	1	1	0
Ramucyrumab plus paklitaksel (248)	248	204	150	109	76	52	36	18	9	4	3	3	0		

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu badano w wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniu II fazy DESTINY-Gastric02, prowadzonym w ośrodkach w Europie i Stanach Zjednoczonych. Do badania włączono pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których doszło do progresji przy otrzymywaniu wcześniejszego schematu leczenia opartego na trastuzumabie. Pacjenci musieli wykazać centralnie udokumentowaną obecność HER2 zdefiniowaną jako wynik IHC 3+ lub IHC 2+/ISH-dodatni. Z badania wykluczono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, wymagających leczenia steroidami, lub śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w czasie badania przesiewowego, pacjentów z istotną klinicznie chorobą serca w wywiadzie oraz pacjentów z

aktywnymi przerzutami do mózgu. Produkt leczniczy Enhertu podawano we wlewie dożylnym w dawce 6,4 mg/kg raz na trzy tygodnie do czasu progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był potwierdzony ORR oceniany na podstawie niezależnej, centralnej oceny (ang. *independent central review*, ICR) według kryteriów RECIST w. 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były DOR i OS.

Spośród 79 pacjentów włączonych do badania DESTINY-Gastric02 wyjściowe cechy demograficzne i choroby były następujące: mediana wieku 61 lat (zakres: od 20 do 78); 72% stanowili mężczyźni; 87% osoby rasy białej; 5,0% osoby rasy azjatyckiej, 1,0% osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie. Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0 (37%) lub 1 (63%); u 34% występował gruczolakorak żołądka, a u 66% gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego; u 86% wynik badania IHC wynosił 3+, a u 13% wynik badania był IHC 2+/ISH-dodatni; u 63% występowały przerzuty do wątroby.

Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie ORR i DOR podsumowano w tabeli 12.

Tabela 12. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY-Gastric02 (pełen zbiór do analizy*)

Parametr skuteczności	**DESTINY-Gastric02 N = 79**
Data odcięcia danych 8 listopada 2021 r.	
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi[†] (CI 95%)[‡]	41,8 (30,8, 53,4)
Odpowiedź całkowita n (%)	4 (5,1)
Odpowiedź częściowa n (%)	29 (36,7)
Czas trwania odpowiedzi Mediana[§], miesiące (95% CI)[¶]	8,1 (5,9, NE)

NE (ang. *not estimable*) = niemożliwe do oszacowania
*Obejmuje wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu Enhertu.
[†] Oceniono przez niezależny centralny zespół oceniający.
[‡] Obliczono metodą Cloppera-Pearsona.
[§] Na podstawie estymaty Kaplana-Meiera.
[¶] Obliczono metodą Brookmeyera-Crowleya.

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu badano w wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu II fazy DESTINY-Gastric01, prowadzonym w ośrodkach w Japonii i Korei Południowej. Do tego wspomagającego badania włączono dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których doszło do progresji przy otrzymywaniu co najmniej dwóch wcześniejszych schematów leczenia, obejmujących trastuzumab, lek z grupy fluoropirymidyny, oraz pochodną platyny. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt Enhertu (N = 126) lub chemioterapię wybraną przez lekarza: irynotekan (N = 55) lub paklitaksel (N = 7). Wymagano, aby próbki guza wykazywały centralnie potwierdzoną obecność HER2, zdefiniowaną jako wynik IHC 3+ lub wynik IHC 2+/ISH-dodatni. Z badania wykluczono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, wymagających leczenia steroidami, lub ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w czasie badania przesiewowego, pacjentów z istotną klinicznie chorobą serca w wywiadzie oraz pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu. Leczenie podawano do wystąpienia progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był niepotwierdzony ORR na podstawie ICR zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1. Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), DOR oraz potwierdzony ORR stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.

Cechy demograficzne pacjentów i wyjściowe cechy choroby były równomiernie rozłożone w grupach leczenia. Spośród 188 pacjentów mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres: od 28 do 82); 76% stanowili mężczyźni; 100% to osoby pochodzące z Azji. Wynik oceny stanu sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0 (49%) lub 1 (51%); u 87% występował gruczolakorak żołądka, a u 13% gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego; u 76% wynik badania IHC wynosił 3+, a u 23% odnotowano wynik badania IHC 2+/ISH-dodatni; u 54% występowały przerzuty do wątroby; u 29% występowały przerzuty do płuc; suma średnic zmian docelowych wynosiła <5 cm u 47%, ≥5 do <10 cm u 30% i ≥10 cm u 17%; u 55% stosowano dwa, a u 45% trzy lub więcej wcześniejszych schematów leczenia w przebiegu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka.

Wyniki dotyczące skuteczności (data odcięcia danych: 3 czerwca 2020 r.) produktu leczniczego Enhertu (n = 126) w porównaniu z chemioterapią zgodną z wyborem lekarza (n = 62) wykazały potwierdzony ORR wynoszący 39,7% (95% CI: 31,1, 48,8) w porównaniu z 11,3% (95% CI: 4,7, 21,9). Odsetek odpowiedzi całkowitej wyniósł 7,9% w porównaniu z 0%, a odsetek odpowiedzi częściowej wyniósł 31,7% w porównaniu z 11,3%. Dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności produktu leczniczego Enhertu w porównaniu z chemioterapią zgodną z wyborem lekarza wykazały medianę DOR wynoszącą 12,5 miesiąca (95% CI: 5,6, NE) w porównaniu z 3,9 miesiąca (95% CI: 3,0, 4,9). Mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca (95% CI: 4,3, 6,9) w porównaniu z 3,5 miesiąca (95% CI: 2,0, 4,3; współczynnik ryzyka = 0,47 [95% CI: 0,31, 0,71]). Analiza OS, wstępnie określona przy wyniku 133 zgonów wykazała korzyści w zakresie przeżycia przy zastosowaniu leczenia produktem Enhertu w porównaniu z grupą otrzymującą leczenie według wyboru lekarza (współczynnik ryzyka = 0,60). Mediana OS wynosiła 12,5 miesiąca (95% CI: 10,3, 15,2) w grupie otrzymującej produkt Enhertu i 8,9 miesiąca (95% CI: 6,4, 10,4) w grupie otrzymującej leczenie według wyboru lekarza.

Inne nieoperacyjne lub przerzutowe guzy lite

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu oceniano u dorosłych pacjentów z wcześniej leczonymi nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami litymi HER2-dodatnimi, którzy uczestniczyli w jednym z trzech wieloośrodkowych badań fazy II: DESTINY-PanTumor02 oraz w badaniach uzupełniających DESTINY-Lung01 i DESTINY-CRC02.

DESTINY-PanTumor02

DESTINY-PanTumor02 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy II, do którego włączono i poddano leczeniu 267 dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanymi, nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami litymi z ekspresją HER2 (IHC3+, IHC2+), u których nastąpiła progresja choroby po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie leczenia systemowego lub dla których nie było zadowalającej innej opcji leczenia. Pacjenci otrzymywali produkt Enhertu w dawce 5,4 mg/kg we wlewie dożylnym co trzy tygodnie. Leczenie stosowano do progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub niedopuszczalnej toksyczności. Z badania wykluczono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, które wymagały leczenia sterydami lub ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w badaniu przesiewowym oraz klinicznie istotną chorobą serca. Pacjentów wykluczono również z powodu nieleczonych i objawowych przerzutów do mózgu lub stanu sprawności ECOG >1.

Skuteczność oceniano *post hoc* w podgrupie pacjentów (n = 111) z HER2-dodatnimi (IHC3+ w ocenie miejscowej lub centralnej) guzami litymi. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) oceniany przez badacza, a drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas trwania odpowiedzi (DOR). W badaniu retrospektywnie zastosowano niezależną ocenę centralną (ICR) opartą na kryteriach RECIST v1.1.

Dane demograficzne i wyjściowe charakterystyki choroby u 111 pacjentów były następujące: mediana wieku 64 lata (zakres od 23 do 85 lat); 59,5% stanowiły kobiety; 57,7% było rasy białej, 34,2% było rasy azjatyckiej, a 3,6% stanowiły osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie. Stan sprawności pacjentów

według ECOG wynosił 0 (48,6%) lub 1 (51,4%) na początku badania. Mediana liczby wcześniejszych schematów leczenia wynosiła 2 (zakres: od 0 do 9).

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia guzów litych HER2-dodatnich (IHC3+) podsumowano w tabeli 13 i tabeli 14.

Tabela 13. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia pacjentów HER2-dodatnich (IHC3+) w badaniu DESTINY-PanTumor02

Parametr skuteczności	**DESTINY-PanTumor02 N = 111**
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi[†]	
n (%)	58 (52,3)
95% CI[‡]	(42,6; 61,8)
Odpowiedź całkowita n (%)	12 (10,8)
Odpowiedź częściowa n (%)	46 (41,4)
Czas trwania odpowiedzi[†]	
Mediana[§], miesiące (95% CI)[¶]	21,1 (10.6, 25,0)

CI = przedział ufności
[†] Ocenione przez badacza.
[‡] Obliczono metodą Cloppera-Pearsona.
[§] Na podstawie estymaty Kaplana-Meiera.
[¶] Obliczono metodą Brookmeyera-Crowleya.

Tabela 14. Wyniki skuteczności u pacjentów HER2-dodatnich (IHC3+) według rodzaju guza w badaniu DESTINY-PanTumor02

Rodzaj guza	**Pacjenci N**	**Potwierdzony ORR[†] % (95% CI)** [‡]	**DOR Mediana[§], miesiące (95% CI)** [‡]
Rak pęcherza moczowego	27	44,4 (25,5; 64,7)	8,7 (4,1; 10,6)
Rak dróg żółciowych	22	40,9 (20,7; 63,6)	8,6 (2,1; NE)
Rak endometrium	16	62,5 (35,4; 84,8)	28,8 (4,2; NE)
Rak jajnika	15	73,3 (44,9; 92,2)	22,1 (2,8; NE)
Rak szyjki macicy	10	80,0 (44,4; 97,5)	NE (9,3; NE)
Rak ślinianek	9	55,6 (21,2; 86,3)	10,9 (4,1; NE)
Rak trzustki	5	0,0 (0,0; 52,2)	NE
Pozasutkowa choroba Pageta	1	100,0 (2,5; 100,0)	23,6 (NE; NE)
Rak głowy i szyi	1	100,0 (2,5; 100,0)	NE
Rak wargi i/lub jamy ustnej	1	0,0 (0; 97,5)	NE
Gruczolakorak przełyku	1	100 (2,5; 100)	NE
Rak płaskonabłonkowy przełyku	1	0,0 (0; 97,5)	NE
Rak jamy ustnej i gardła	1	100,0 (2,5; 100,0)	21,1 (NE; NE)
Rak sromu	1	100,0 (2,5; 100,0)	NE

CI = przedział ufności; NE (ang. *not estimable*) = niemożliwe do oszacowania
[†] Ocenione przez badacza.
[‡] Obliczono metodą Cloppera-Pearsona.
[§] Na podstawie estymaty Kaplana-Meiera.

Badania uzupełniające

DESTINY-Lung01 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy II z udziałem 2 kohort, do którego włączono i poddano leczeniu 181 pacjentów z wcześniej leczonym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NDRP), z ekspresją HER2 (IHC3+ lub IHC2+) lub z mutacją HER2. Pacjenci otrzymywali produkt Enhertu w dawce 5,4 mg/kg we wlewie dożylnym co trzy tygodnie. Skuteczność oceniano w podgrupie pacjentów (N = 17) z centralnie potwierdzonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca HER2-dodatnim (IHC3+). Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), wynosił 52,9% (95% CI 27,8; 77,0), a kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności, czas trwania odpowiedzi (DOR), wynosił 6,9 miesiąca (95% CI 4,0; 9,8). Wszystkie wyniki oceniono w ramach niezależnej centralnej oceny (ICR) według kryteriów RECIST v1.1.

DESTINY-CRC02 było wieloośrodkowym, randomizowanym, dwuramiennym badaniem fazy II, do którego włączono i poddano leczeniu 122 pacjentów z wcześniej leczonym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem jelita grubego z ekspresją HER2 (IHC3+ lub IHC2+/ISH+). Pacjenci otrzymywali produkt Enhertu w dawce 5,4 mg/kg we wlewie dożylnym co trzy tygodnie. Skuteczność oceniano w podgrupie pacjentów (N = 64) z centralnie potwierdzonym HER2-dodatnim (IHC3+) rakiem jelita grubego. Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, potwierdzony ORR, wynosił 46,9% (95% CI 34,3; 59,8), a kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności, DOR, wynosił 5,5 miesiąca (95% CI 4,2; 8,1). Wszystkie wyniki oceniono w ramach niezależnej centralnej oceny (ICR) według kryteriów RECIST v1.1.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rakiem piersi, NDRP i rakiem żołądka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.
Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W zalecanym dawkowaniu produktu leczniczego Enhertu u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i guzami litymi (5,4 mg/kg) HER2-dodatnimi (IHC 3+) średnia geometryczna (współczynnik zmienności [ang. *coefficient of variation,* CV]%) C_{max} w stanie stacjonarnym dla trastuzumabu derukstekanu i inhibitora topoizomerazy I, DXd wynosiła odpowiednio 131 µg/ml (22%) i 5,1 ng/ml (47%), a AUC w stanie stacjonarnym dla trastuzumabu derukstekanu i DXd wynosiło odpowiednio 739 µg/dobę/ml (34%) i 30,7 ng/dobę/ml (49%).

W zalecanym dawkowaniu produktu leczniczego Enhertu u pacjentów z rakiem żołądka (6,4 mg/kg) HER2-dodatnim średnia geometryczna C_{max} w stanie stacjonarnym trastuzumabu derukstekanu i DXd wynosiła odpowiednio 131 µg/ml (21%) i 5,2 ng/ml (42,0%), a AUC w stanie stacjonarnym trastuzumabu derukstekanu i DXd wynosiło odpowiednio 762 µg/dobę/ml (29%) i 32,1 ng/dobę/ml (44,1%).

Wchłanianie

Trastuzumab derukstekan podawany jest dożylnie. Nie przeprowadzono badań z innymi drogami podania.

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji oszacowano, że objętość dystrybucji w przedziale centralnym (Vc) trastuzumabu derukstekanu i DXd wynosiła odpowiednio 2,8 l i 28,0 l. Objętość dystrybucji w przedziale obwodowym (Vp) trastuzumabu derukstekanu oszacowano na 6,0 l.

W warunkach *in vitro* średnie wiązanie DXd z białkami ludzkiego osocza wynosiło około 97%.

W warunkach *in vitro* stosunek stężenia DXd we krwi do stężenia w osoczu wynosił około 0,6.

Metabolizm

Trastuzumab derukstekan podlega wewnątrzkomórkowemu rozszczepieniu przez enzymy lizosomalne w celu uwolnienia DXd.

Oczekuje się, że humanizowane przeciwciało monoklonalne HER2 IgG1 zostanie zdegradowane na małe peptydy i aminokwasy poprzez szlaki kataboliczne w taki sam sposób, jak endogenna IgG.

Badania metabolizmu *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wskazują, że DXd jest metabolizowany głównie przez szlaki oksydacyjne przy udziale CYP3A4 i nie ulega znacznemu metabolizmowi pod wpływem UDP-glukuronozylotransferaz (UGT) ani innych enzymów CYP.

Eliminacja

Po dożylnym podaniu trastuzumabu derukstekanu pacjentom z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, rakiem piersi z niską ekspresją HER2 z przerzutami lub NDRP z mutacją w genie HER2 klirens trastuzumabu derukstekanu w populacji objętej analizą farmakokinetyczną obliczono jako 0,4 l/dobę, a klirens DXd wyniósł 18,4 l/godzinę. U pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego klirens trastuzumabu derukstekanu był o około 20% wyższy niż u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami. W cyklu 3. pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) trastuzumabu derukstekanu i uwolnionego DXd wynosił około 7 dni. Obserwowano umiarkowaną kumulację (około 35% w cyklu 3. w porównaniu z cyklem 1.) trastuzumabu derukstekanu.

Po dożylnym podaniu DXd szczurom głównym szlakiem wydalania był kał drogą żółciową. DXd był składnikiem występującym w największej ilości w moczu, kale i żółci. Po jednorazowym podaniu dożylnym trastuzumabu derukstekanu (6,4 mg/kg) małpom składnikiem występującym w największej ilości w moczu i kale był niezmieniony uwolniony DXd. Nie badano wydalania DXd u ludzi.

Interakcje *in vitro*

Wpływ produktu leczniczego Enhertu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych
Badania *in vitro* wskazują, że DXd nie hamuje głównych enzymów CYP450, w tym CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A. Badania *in vitro* wskazują, że DXd nie hamuje transporterów OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP ani BSEP.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę produktu leczniczego Enhertu
W warunkach *in vitro* DXd był substratem P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 i BCRP. Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami transporterów MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B i BCRP (patrz punkt 4.5).

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na trastuzumab derukstekan i uwolniony DXd po podaniu dożylnym zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 3,2 mg/kg do 8,0 mg/kg (około 0,6 do 1,5 raza zalecanej dawki) z małą do umiarkowanej zmiennością międzyosobniczą. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej zmienność międzyosobnicza klirensu eliminacji trastuzumabu

derukstekanu i DXd wynosiła odpowiednio 24% i 28%, a dla centralnej objętości dystrybucji wynosiła odpowiednio 16% i 55%. Zmienność osobnicza w wartościach AUC trastuzumabu derukstekanu i DXd (pole pod krzywą stężenia w surowicy w funkcji czasu) wynosiła odpowiednio około 8% i 14%.

Szczególne populacje pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek (20–96 lat), rasa, pochodzenie etniczne, płeć i masa ciała nie miały istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na trastuzumab derukstekan ani na uwolniony DXd.

Osoby w podeszłym wieku
Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wiek (zakres 20–96 lat) nie wpływał na farmakokinetykę trastuzumabu derukstekanu.

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzono specjalnego badania dotyczącego zaburzeń czynności nerek. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej obejmującej pacjentów z łagodnymi [klirens kreatyniny (CLcr) ≥60 i <90 ml/min] lub umiarkowanymi (CLcr ≥30 i <60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek (według estymacji Cockcrofta-Gaulta) stwierdzono, że na farmakokinetykę uwolnionego DXd nie wpływały łagodne ani umiarkowane zaburzenia czynności nerek w porównaniu z prawidłową czynnością nerek (CLcr ≥90 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przeprowadzono specjalnego badania dotyczącego zaburzeń czynności wątroby. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wpływ zmian na farmakokinetykę trastuzumabu derukstekanu u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej ≤1,5 raza GGN, niezależnie od stężenia AspAT, nie ma znaczenia klinicznego. Dane dotyczące pacjentów z bilirubiną całkowitą >1,5 do 3 razy GGN, bez względu na stężenie AspAT, są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski, a dane dotyczące pacjentów z bilirubiną całkowitą >3 razy GGN, niezależnie od stężenia AspAT, nie są dostępne (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież
Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę trastuzumabu derukstekanu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt, po podaniu trastuzumabu derukstekanu na poziomie ekspozycji na inhibitor topoizomerazy I (DXd) poniżej klinicznej ekspozycji w osoczu, obserwowano toksyczność w narządach limfatycznych i krwiotwórczych, jelitach, nerkach, płucach, jądrach i skórze. U tych zwierząt poziomy ekspozycji na koniugat przeciwciała z lekiem (ADC) były podobne lub przekraczały kliniczną ekspozycję w osoczu.

DXd był klastogenny zarówno w teście mikrojądrowym szpiku kostnego szczura *in vivo*, jak i w teście aberracji chromosomów płuc chomika chińskiego *in vitro* i nie był mutagenny w teście mutacji powrotnych na bakteriach *in vitro*.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości trastuzumabu derukstekanu.

Nie przeprowadzono specjalnych badań płodności z trastuzumabem derukstekanem. Na podstawie wyników ogólnych badań toksyczności na zwierzętach wykazano, że trastuzumab derukstekan może upośledzać funkcje rozrodcze i płodność samców.

Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej ani rozwojowej u zwierząt ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu. Na podstawie wyników ogólnych badań toksyczności na zwierzętach trastuzumab derukstekan i DXd były toksyczne dla szybko dzielących się komórek (narządów

limfatycznych i krwiotwórczych, jelit i jąder), a DXd był genotoksyczny, co sugeruje potencjalne działanie embriotoksyczne i teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Nie należy stosować roztworu chlorku sodu do infuzji do rekonstytucji lub rozcieńczenia, ponieważ może to spowodować tworzenie się cząstek stałych.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata.

Przygotowany roztwór

Przygotowany roztwór wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 48 godzin w temperaturze 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty od razu, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór został przygotowany w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Rozcieńczony roztwór

Zaleca się natychmiastowe użycie rozcieńczonego roztworu. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, przygotowany roztwór rozcieńczony w workach infuzyjnych zawierających 5% roztwór glukozy można przechowywać w temperaturze pokojowej (≤30°C) do 4 godzin, co obejmuje przygotowanie i podanie wlewu, lub w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C do 24 godzin, chroniąc przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Enhertu jest dostarczany w fiolkach o pojemności 10 ml wykonanych z bursztynowego szkła borosilikonowego typu 1, zamkniętych korkiem z gumy butylowej powlekanej fluorożywicą i zabezpieczonych aluminiowo-polipropylenowym, żółtym, karbowanym kapslem typu flip-off.
Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.

Należy stosować odpowiednie procedury przygotowania chemioterapeutycznych produktów leczniczych. Podczas rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego należy zastosować odpowiednią technikę aseptyki.

Rekonstytucja

- Zrekonstytuować bezpośrednio przed rozcieńczeniem.
- Do podania pełnej dawki konieczne może być użycie więcej niż jednej fiolki. Należy obliczyć dawkę (mg), całkowitą wymaganą objętość rozpuszczonego roztworu oraz liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego Enhertu (patrz punkt 4.2).
- Zawartość każdej 100 mg fiolki należy zrekonstytuować przy użyciu jałowej strzykawki, powoli wstrzykując 5 ml wody do wstrzykiwań do każdej fiolki, aby uzyskać końcowe stężenie 20 mg/ml.
- Delikatnie obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia. Nie wstrząsać.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Wykazano, że produkt, który nie zostanie zużyty natychmiast, zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie użytkowania do 48 godzin w temperaturze od 2ºC do 8ºC. Fiolki z przygotowanym roztworem produktu leczniczego Enhertu należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C, chroniąc przed światłem. Nie zamrażać.
- Przygotowany do podania produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Rozcieńczanie

- Pobrać obliczoną objętość z fiolki (fiolek) przy użyciu jałowej strzykawki. Ocenić zrekonstytuowany roztwór wzrokowo pod kątem występowania cząstek stałych i zmiany barwy. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub jeśli roztwór jest mętny albo przebarwiony.
- Rozcieńczyć obliczoną objętość przygotowanego roztworu produktu leczniczego Enhertu w worku infuzyjnym zawierającym 100 ml 5% roztworu glukozy do infuzji. Nie używać roztworu chlorku sodu (patrz punkt 6.2). Zaleca się użycie worka infuzyjnego z polichlorku winylu lub poliolefiny (kopolimer etylenu i polipropylenu).
- Delikatnie odwrócić worek infuzyjny, aby dokładnie wymieszać roztwór. Nie wstrząsać.
- Zakryć worek infuzyjny w celu ochrony przed światłem.
- Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, przechowywać w temperaturze pokojowej (≤30ºC) do 4 godzin, co obejmuje przygotowanie i podanie wlewu, lub w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C do 24 godzin, chroniąc przed światłem. Nie zamrażać.
- Niewykorzystaną pozostałość produktu leczniczego w fiolce należy wyrzucić.

Podawanie wlewu

- Jeśli przygotowany roztwór do infuzji był przechowywany w lodówce (2ºC do 8ºC), zaleca się przed podaniem odczekać, aż osiągnie temperaturę pokojową, chroniąc go przed światłem.
- Produkt leczniczy Enhertu należy podawać we wlewie dożylnym wyłącznie z wbudowanym filtrem polieterosulfonowym (PES) lub polisulfonowym (PS) o średnicy porów 0,20 lub 0,22 mikrona.
- Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu można podawać w postaci 30-minutowych wlewów. Nie podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie (patrz punkt 4.2).
- Zakryć worek infuzyjny w celu ochrony przed światłem.
- Nie mieszać produktu leczniczego Enhertu z innymi produktami leczniczymi ani nie podawać innych produktów leczniczych przez tę samą linię dożylną.

Postępowanie z odpadami

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1508/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 stycznia 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 listopada 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{DD miesiąc RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Szwajcaria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 rozporządzenia (WE) nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka są niezbędne, aby zapewnić bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego.

Przed wprowadzeniem trastuzumabu derukstekanu do obrotu w poszczególnych państwach członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format materiałów edukacyjnych (przewodnika dla pracowników ochrony zdrowia i karty pacjenta dotyczących śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc oraz przewodnika dla pracowników ochrony zdrowia dotyczącego zapobiegania błędom w stosowaniu leków), w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, z Narodowym Organem Kompetentnym.

Program edukacyjny ma na celu:

I) zapewnienie wczesnego rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc, aby umożliwić szybkie i odpowiednie leczenie oraz ograniczyć pogorszenie stanu chorobowego;

II) zwiększenie świadomości pracowników ochrony zdrowia dotyczącej potencjalnego ryzyka błędów w leczeniu wynikłych z pomylenia produktów leczniczych w związku z dostępnością wielu produktów zawierających trastuzumab i trastuzumab emtanzynę.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym trastuzumab derukstekan jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pracownicy ochrony zdrowia i pacjenci, którzy mają podawać lub otrzymywać trastuzumab derukstekan, mają dostęp do następujących materiałów edukacyjnych:

I) **Przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia dotyczący śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc**

Przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia zawiera następujące kluczowe elementy:

- podsumowanie ważnych ustaleń dotyczących śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc spowodowanych trastuzumabem derukstekanem (np. częstość, stopień, czas do pierwszego wystąpienia) obserwowanych w ramach badań klinicznych;
- opis odpowiedniego monitorowania i oceny śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc u pacjentów otrzymujących trastuzumab derukstekan;
- szczegółowy opis postępowania w śródmiąższowej chorobie płuc/nieinfekcyjnym zapaleniu płuc u pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem, w tym wytyczne dotyczące przerwania leczenia, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia w przypadku wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc;
- przypomnienie pracownikom ochrony zdrowia o konieczności powtarzania informacji na temat przedmiotowych i podmiotowych objawów śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc podczas każdej wizyty pacjenta, w tym również o tym, kiedy pacjent powinien zwrócić się o pomoc do lekarza (np. objawy, na które należy zwrócić uwagę; znaczenie przestrzegania harmonogramu wizyt);
- przypomnienie pracownikom ochrony zdrowia o dostarczeniu pacjentowi karty pacjenta, w tym informacja o tym, że pacjent powinien mieć zawsze kartę przy sobie.

II) **Przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia dotyczący zapobiegania błędom w stosowaniu leków**

Przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia zawiera następujące kluczowe elementy:

- ostrzeżenie pracowników ochrony zdrowia o potencjalnym ryzyku pomylenia produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) z innymi produktami zawierającymi trastuzumab oraz z produktem leczniczym Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), będącym koniugatem leku z przeciwciałem skierowanym przeciwko HER2;
- środki zapobiegające błędom w przepisywaniu leków, wynikającym z podobieństw w nazwach substancji czynnych oraz metody unikania błędów na etapie wystawiania recept przez lekarzy;

- porównanie wyglądu komercyjnego produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) z wyglądem innych produktów zawierających trastuzumab oraz produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna), będącego koniugatem leku z przeciwciałem skierowanym przeciwko HER2;
- potencjalne strategie zapobiegania błędom podczas przygotowywania leków przez farmaceutów;
- szczegółowe informacje na temat dawkowania, sposobu podawania i przygotowania leku, a także instrukcje dotyczące unikania błędów podczas podawania leków przez pielęgniarki.

III) **Karta pacjenta**

Karta pacjenta zawiera następujące kluczowe elementy:

- opis istotnych zagrożeń dotyczących śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc związanych ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu;
- opis głównych przedmiotowych i podmiotowych objawów śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc oraz informacja o tym, kiedy pacjent powinien zwrócić się do lekarza;
- dane kontaktowe lekarza przepisującego trastuzumab derukstekan;
- odesłanie do ulotki informacyjnej dla pacjenta.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	**Termin**
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enhertu w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym NDRP z mutacją aktywującą w genie HER2 (ERBB2), którzy wymagają ogólnoustrojowego leczenia po chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez immunoterapii, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć końcowe wyniki badania DESTINY-Lung04, wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania fazy III, oceniającego skuteczność stosowania i bezpieczeństwo trastuzumabu derukstekanu w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z mutacją HER2 w eksonie 19 lub 20.	30 czerwca 2027 r.
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enhertu w leczeniu pacjentów dorosłych z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami litymi HER2-dodatnimi (IHC3+), którzy byli wcześniej leczeni i dla których nie ma zadowalających opcji leczenia, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki Części 2, Kohorty A badania DESTINY-PanTumor02, wieloośrodkowego badania otwartego fazy II, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu derukstekanu (T-DXd, DS-8201a) w leczeniu wybranych nowotworów z ekspresją HER2.	30 czerwca 2027 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enhertu 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab derukstekan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera: 100 mg trastuzumabu derukstekanu.
Po rekonstytucji jedna fiolka z 5 ml roztworu zawiera 20 mg/ml trastuzumabu derukstekanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbat 80 (E433).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny

Produktu leczniczego Enhertu nie należy zastępować trastuzumabem ani trastuzumabem emtanzyną.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1508/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Enhertu 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab derukstekan
Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

100 mg

6. INNE

Lek cytotoksyczny

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Enhertu 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab derukstekan

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Enhertu i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enhertu
3. Jak podawany jest lek Enhertu
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enhertu
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Enhertu i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Enhertu

Enhertu to lek przeciwnowotworowy zawierający substancję czynną o nazwie trastuzumab derukstekan. Jednym ze składników leku jest przeciwciało monoklonalne, wiążące się specyficznie z komórkami, które mają na powierzchni białko HER2 (komórkami HER2-dodatnimi), takimi jak niektóre komórki raka. Drugim czynnym składnikiem leku Enhertu jest DXd, substancja, która jest w stanie niszczyć komórki nowotworowe. Gdy lek przyłączy się do HER2-dodatnich komórek nowotworowych, DXd przenika do komórek i je niszczy.

W jakim celu stosuje się lek Enhertu

Lek Enhertu w skojarzeniu z innym lekiem o nazwie pertuzumab jest stosowany w leczeniu osób dorosłych:
- z **HER2-dodatnim rakiem piersi**, który rozprzestrzenił się na inne części ciała (przerzutuje) lub którego nie można usunąć chirurgicznie na pierwszym etapie leczenia. Przeprowadzone zostanie badanie mające na celu sprawdzenie, czy lek Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem jest odpowiedni dla takiej grupy pacjentów.

Lek Enhertu w monoterapii jest stosowany w leczeniu osób dorosłych:
- z **HER2-dodatnim rakiem piersi**, który rozprzestrzenił się na inne części ciała (choroba przerzutowa) lub którego nie można usunąć chirurgicznie, i które wypróbowały jedną lub więcej terapii stosowanych specjalnie w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi. Przeprowadzone zostanie badanie mające na celu sprawdzenie, czy lek Enhertu jest odpowiedni dla takiej grupy pacjentów;
- z **rakiem piersi z niską lub bardzo niską ekspresją HER2**, który rozprzestrzenił się na inne części ciała (choroba przerzutowa) lub którego nie można usunąć chirurgicznie, oraz które

otrzymały wcześniejsze leczenie. Przeprowadzone zostanie badanie mające na celu sprawdzenie, czy produkt leczniczy Enhertu jest odpowiedni dla takiej grupy pacjentów.
- z **niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie HER2**, który rozprzestrzenił się na inne części ciała lub którego nie można usunąć chirurgicznie, oraz które otrzymały wcześniejszą terapię. Przeprowadzone zostanie badanie mające na celu sprawdzenie, czy produkt leczniczy Enhertu jest odpowiedni dla takiej grupy pacjentów.
- **z HER2-dodatnim rakiem żołądka,** który rozprzestrzenił się na inne części ciała lub na obszary w pobliżu żołądka i którego nie można usunąć chirurgicznie, i które wypróbowały również inną terapię stosowaną specjalnie w leczeniu HER2-dodatniego raka żołądka.
- **Inne guzy lite HER2-dodatnie**, które rozprzestrzeniły się na inne części ciała (choroba przerzutowa) lub których nie można usunąć chirurgicznie, a pacjent był wcześniej leczony i nie ma innych opcji leczenia. Przeprowadzone zostanie badanie, aby upewnić się, że lek Enhertu jest dla pacjenta odpowiedni.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enhertu

Kiedy nie stosować leku Enhertu

- jeśli pacjent ma uczulenie na trastuzumab derukstekan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W przypadku wątpliwości, czy pacjent ma uczulenie, należy to omówić z lekarzem lub pielęgniarką przed rozpoczęciem stosowania leku Enhertu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Enhertu należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent ma:
- kaszel, duszność, gorączkę lub inne nowe lub pogarszające się problemy z oddychaniem. Mogą to być objawy ciężkiej i potencjalnie śmiertelnej choroby płuc zwanej śródmiąższową chorobą płuc. Choroba płuc lub problemy z nerkami w wywiadzie mogą zwiększać ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc. W trakcie leczenia konieczne może być monitorowanie stanu płuc przez lekarza.
- dreszcze, gorączkę, owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha lub ból podczas oddawania moczu. Mogą to być objawy zakażenia spowodowanego zmniejszoną liczbą białych krwinek zwanych neutrofilami.
- nową lub pogarszającą się duszność, kaszel, zmęczenie, obrzęk kostek lub nóg, nieregularne bicie serca, nagłe zwiększenie masy ciała, zawroty głowy lub utratę przytomności. Mogą to być objawy schorzenia powodującego, że serce nie jest w stanie sprawnie pompować krwi (dysfunkcja lewej komory).
- problemy z wątrobą. Podczas przyjmowania tego leku może być konieczne monitorowanie czynności wątroby przez lekarza.

Lekarz przeprowadzi badania przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Enhertu.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Enhertu u osób w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak informacji na temat skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Lek Enhertu a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią, antykoncepcja i wpływ na płodność

- **Ciąża**
  Lek Enhertu **nie jest zalecany** do stosowania w okresie ciąży, ponieważ może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
  Jeśli przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

- **Karmienie piersią**
  Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Enhertu ani przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki, ponieważ nie wiadomo, czy lek Enhertu przenika do mleka matki. Pacjentka powinna omówić to z lekarzem.

- **Antykoncepcja**
  Należy stosować skuteczną antykoncepcję (metodę kontroli urodzeń), aby uniknąć zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enhertu.

  Kobiety przyjmujące lek Enhertu powinny kontynuować antykoncepcję przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Enhertu.

  Mężczyźni przyjmujący lek Enhertu, których partnerka może zajść w ciążę, powinni stosować skuteczną antykoncepcję:
  - w trakcie leczenia i
  - przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Enhertu.

  Należy porozmawiać z lekarzem o najlepszej antykoncepcji dla pacjenta. Należy także porozmawiać z lekarzem przed zaprzestaniem stosowania antykoncepcji.

- **Wpływ na płodność**
  Mężczyźni leczeni lekiem Enhertu powinni unikać zapłodnienia partnerki przez 4 miesiące po leczeniu i powinni zasięgnąć porady w sprawie zachowania nasienia przed leczeniem, ponieważ lek ten może obniżać ich płodność. Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia należy omówić to z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Enhertu wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy zachować ostrożność, jeśli wystąpi uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub ból głowy.

Lek Enhertu zawiera polisorbat 80

Ten lek zawiera 1,5 mg polisorbatu 80 w każdej 100 mg fiolce.
Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma jakiekolwiek znane uczulenia.

3. Jak podawany jest lek Enhertu

Lek Enhertu zostanie podany w szpitalu lub ośrodku:
- Zalecana dawka leku Enhertu w leczeniu:
  - HER2-dodatniego raka piersi lub raka piersi z niską lub bardzo niską ekspresją HER2, niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie HER2 lub innych HER2-dodatnich guzów litych, to 5,4 mg na każdy kilogram masy ciała, co 3 tygodnie;
  - HER2-dodatniego raka żołądka to 6,4 mg na każdy kilogram masy ciała, co 3 tygodnie.

- Zalecana dawka leku Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem w leczeniu:
  - HER2-dodatniego raka piersi to 5,4 mg na każdy kilogram masy ciała, po czym następuje podanie pertuzumabu w odstępie około 30 minut pomiędzy wlewami, raz na 3 tygodnie;
- Lekarz lub pielęgniarka poda pacjentowi lek Enhertu w postaci wlewu dożylnego (kroplówki).
- Pierwszy wlew zostanie podany w ciągu 90 minut. Jeśli nie będzie problemów, podczas następnych wizyt wlew można będzie podawać w ciągu 30 minut.
- Lekarz ustali liczbę potrzebnych wlewów.
- Przed każdym podaniem wlewu leku Enhertu lekarz może podać leki zapobiegające nudnościom i wymiotom.
- Jeśli wystąpią objawy związane z wlewem, lekarz lub pielęgniarka może spowolnić podawanie wlewu, przerwać leczenie lub trwale zaprzestać leczenia.
- Przed leczeniem i podczas leczenia lekiem Enhertu lekarz wykona badania, które mogą obejmować:
  - badania krwi, w tym morfologię oraz badania czynności wątroby i nerek;
  - badania serca i płuc.
- W zależności od działań niepożądanych lekarz może zmniejszyć dawkę lub tymczasowo albo trwale zaprzestać leczenia.

Pominięcie wizyty w celu przyjęcia leku Enhertu

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, aby ustalić nowy termin wizyty.

Jest bardzo ważne, aby nie pominąć żadnej dawki tego leku.

Przerwanie stosowania leku Enhertu

Nie należy przerywać leczenia lekiem Enhertu bez skonsultowania się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku zauważenia któregokolwiek z poniższych objawów należy **natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi**. Mogą to być objawy ciężkiej, potencjalnie śmiertelnej choroby. Uzyskanie natychmiastowej pomocy medycznej może zapobiec poważniejszym problemom.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- Choroba płuc zwana śródmiąższową chorobą płuc z objawami, które mogą obejmować kaszel, duszność, gorączkę lub inne nowe lub pogarszające się problemy z oddychaniem
- Zakażenie spowodowane zmniejszoną liczbą neutrofili (rodzaj białych krwinek) z objawami, które mogą obejmować dreszcze, gorączkę, owrzodzenia jamy ustnej, ból brzucha lub ból podczas oddawania moczu
- Problem z sercem zwany dysfunkcją lewej komory z objawami, które mogą obejmować pojawienie się lub nasilenie duszności, kaszel, zmęczenie, obrzęk kostek lub nóg, nieregularne bicie serca, nagłe zwiększenie masy ciała, zawroty głowy lub utratę przytomności

Inne działania niepożądane
Częstość i nasilenie działań niepożądanych mogą się różnić w zależności od przyjmowanej dawki. Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- nudności, wymioty
- uczucie zmęczenia (męczliwość)
- badania krwi wykazujące spadek liczby czerwonych lub białych krwinek lub płytek krwi
- zaparcia
- utrata włosów (łysienie)
- zmniejszenie łaknienia
- biegunka
- badania krwi wykazujące zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych takich jak aminotransferazy
- ból brzucha
- zakażenia w obrębie nosa i gardła, w tym objawy grypopodobne
- bóle mięśni i kości
- gorączka
- kaszel
- badania krwi wykazujące niskie stężenie potasu
- pęcherze w jamie ustnej lub w okolicy ust (zapalenie jamy ustnej)
- ból głowy
- problemy z płucami (śródmiąższowa choroba płuc)
- zmniejszenie masy ciała
- zmniejszona liczba limfocytów

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)
- wysypka
- badania krwi wykazujące zwiększone stężenie bilirubiny, fosfatazy alkalicznej lub kreatyniny
- trudności z oddychaniem (zadyszka)
- niestrawność (dyspepsja)
- krwawienie z nosa (epistaksja)
- obrzęk kostek i stóp (obrzęk obwodowy)
- kaszel z odksztuszaniem wydzieliny, gorączka, dreszcze (zapalenie płuc)
- zawroty głowy
- zmieniony/nieprzyjemny smak w jamie ustnej (dysgeuzja)
- świąd
- przebarwienie skóry
- suchość oka
- niewyraźne widzenie
- nadmierne gazy w żołądku lub jelitach, wzdęcie (rozdęcie jamy brzusznej)
- odczuwanie pragnienia, suchość w jamie ustnej (odwodnienie)
- gorączka wraz ze zmniejszoną liczbą białych krwinek zwanych neutrofilami
- zapalenie żołądka
- reakcje związane z wlewem leku, które mogą obejmować gorączkę, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, świąd lub wysypkę

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Enhertu

Lek Enhertu będzie przechowywany przez pracowników ochrony zdrowia w szpitalu lub ośrodku, w którym pacjent otrzyma leczenie. Informacje dotyczące przechowywania leku:
- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.
- Przygotowany roztwór do infuzji jest stabilny do 24 godzin w temperaturze 2°C–8°C, jeśli jest chroniony przed światłem, a po tym czasie należy go wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enhertu

- Substancją czynną jest trastuzumab derukstekan.
  Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg trastuzumabu derukstekanu. Po rekonstytucji jedna fiolka z 5 ml roztworu zawiera 20 mg/ml trastuzumabu derukstekanu.
- Pozostałe składniki to L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbat 80 (E433).

Jak wygląda lek Enhertu i co zawiera opakowanie

Lek Enhertu jest liofilizowanym proszkiem o barwie białej do żółtawobiałej, dostarczanym w fiolkach z przezroczystego bursztynowego szkła z gumowym korkiem, aluminiowym kapslem i plastikową nasadką typu flip-off.
Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

Wytwórca
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf.: +45 80 83 12 11

Deutschland
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

France
Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland
Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +45 80 83 12 11

Österreich
Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

Portugal
Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +45 80 83 12 11

Sverige
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +45 80 83 12 11

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.
Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, należy sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.

Należy stosować odpowiednie procedury przygotowania chemioterapeutycznych produktów leczniczych. Podczas rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego należy zastosować odpowiednią technikę aseptyki.

Rekonstytucja

- Zrekonstytuować bezpośrednio przed rozcieńczeniem.
- Do podania pełnej dawki konieczne może być użycie więcej niż jednej fiolki. Należy obliczyć dawkę (mg), całkowitą wymaganą objętość rozpuszczonego roztworu oraz liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego Enhertu.
- Zawartość każdej 100 mg fiolki należy zrekonstytuować przy użyciu jałowej strzykawki, powoli wstrzykując 5 ml wody do wstrzykiwań do każdej fiolki, aby uzyskać końcowe stężenie 20 mg/ml.
- Delikatnie obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia. Nie wstrząsać.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Wykazano, że produkt, który nie zostanie zużyty natychmiast, zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie użytkowania do 48 godzin w temperaturze od 2ºC do 8ºC. Fiolki z przygotowanym roztworem produktu leczniczego Enhertu należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C, chroniąc przed światłem. Nie zamrażać.
- Przygotowany do podania produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Rozcieńczanie

- Pobrać obliczoną objętość z fiolki (fiolek) przy użyciu jałowej strzykawki. Ocenić zrekonstytuowany roztwór wzrokowo pod kątem występowania cząstek stałych i zmiany barwy. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub jeśli roztwór jest mętny albo przebarwiony.
- Rozcieńczyć obliczoną objętość przygotowanego roztworu produktu leczniczego Enhertu w worku infuzyjnym zawierającym 100 ml 5% roztworu glukozy do infuzji. Nie używać roztworu chlorku sodu. Zaleca się użycie worka infuzyjnego z polichlorku winylu lub poliolefiny (kopolimer etylenu i polipropylenu).
- Delikatnie odwrócić worek infuzyjny, aby dokładnie wymieszać roztwór. Nie wstrząsać.
- Zakryć worek infuzyjny w celu ochrony przed światłem.
- Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, przechowywać w temperaturze pokojowej (≤30ºC) do 4 godzin, co obejmuje przygotowanie i podanie wlewu, lub w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C do 24 godzin, chroniąc przed światłem. Nie zamrażać.
- Niewykorzystaną pozostałość produktu leczniczego w fiolce należy wyrzucić.

Podawanie wlewu

- Jeśli przygotowany roztwór do infuzji był przechowywany w lodówce (2ºC do 8ºC), zaleca się przed podaniem odczekać, aż osiągnie temperaturę pokojową, chroniąc go przed światłem.
- Produkt leczniczy Enhertu należy podawać we wlewie dożylnym wyłącznie z wbudowanym filtrem polieterosulfonowym (PES) lub polisulfonowym (PS) o średnicy porów 0,20 lub 0,22 mikrona.

- Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu można podawać w postaci 30-minutowych wlewów. Nie podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.
- Zakryć worek infuzyjny w celu ochrony przed światłem.
- Nie mieszać produktu leczniczego Enhertu z innymi produktami leczniczymi ani nie podawać innych produktów leczniczych przez tę samą linię dożylną.

Postępowanie z odpadami
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.