

## ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

### РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РОЗЛІТРЕК® (ЕНТРЕКТИНІБ)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу (ЛЗ) РОЗЛІТРЕК®. У ПУР наведена детальна інформація щодо важливих ризиків ЛЗ РОЗЛІТРЕК®, яким чином ці ризики можуть бути мінімізовані, і яким чином можливо отримати більше інформації про ризики та відсутню інформацію при застосуванні ЛЗ РОЗЛІТРЕК® (відсутня інформація).

В короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) та інструкції для медичного застосування ЛЗ РОЗЛІТРЕК® наведена необхідна інформація для медичних працівників та пацієнтів про те, як слід застосовувати ЛЗ РОЗЛІТРЕК®.

Це резюме ПУР для ЛЗ РОЗЛІТРЕК® слід читати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт з оцінки та резюме, викладене зрозумілою нефахівцям мовою, які є частиною Європейського публічного звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до поточних версій документів будуть включені в оновлений ПУР для ЛЗ РОЗЛІТРЕК®.

#### **I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ**

ЛЗ РОЗЛІТРЕК® показаний для лікування місцево поширених чи метастатичних солідних пухлин, що експресують злиття генів рецептора нейротрофної тирозинкінази (NTRK), та ROS1-позитивного, поширеного недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) (повний перелік показань див. КХЛЗ). Він містить ентректиніб у якості діючої речовини та застосовується перорально.

Детальніша інформація про оцінку користі від застосування ЛЗ РОЗЛІТРЕК® наведена у EPAR для ЛЗ РОЗЛІТРЕК®, у тому числі в резюме, викладеному зрозумілою нефахівцям мовою, доступному на веб-сайті Європейського агентства лікарських засобів (EMA), на сторінці для даного лікарського засобу.

#### **II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ОПИСУ РИЗИКІВ**

Нижче зазначені важливі ризики ЛЗ РОЗЛІТРЕК®, а також заходи з мінімізації цих ризиків та пропонувані дослідження для подальшого вивчення ризиків застосування ЛЗ РОЗЛІТРЕК®.

Заходами з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування, наведена для пацієнтів і медичних працівників в інструкції для медичного застосування та КХЛЗ;
- Важливі поради, вказані на упаковці лікарського засобу;

- Затверджений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці, обрана таким чином, щоб забезпечити належне застосування лікарського засобу;
- Рецептурний статус – спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (наприклад за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Додатково до цих заходів безперервно відбувається збір та регулярний аналіз інформації про побічні реакції, у тому числі оцінка періодично оновлюваного звіту з безпеки, таким чином можуть здійснені негайні заходи відповідним чином. Ці заходи складають рутинні заходи з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може впливати на безпеку застосування ЛЗ РОЗЛІТРЕК®, ще не доступна, вона наведена нижче як «відсутня інформація».

## II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливі ризики при застосуванні ЛЗ РОЗЛІТРЕК® – це ризики, для яких необхідні спеціальні заходи з управління ризиками з метою подальшого вивчення або мінімізації ризику, для безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можуть бути розцінені як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких наявні достатні докази зв'язку із застосуванням ЛЗ РОЗЛІТРЕК®. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок із даним лікарським засобом є можливим на основі наявних даних, однак цей зв'язок ще не є встановленим і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація з безпеки лікарського засобу, яка на даний час відсутня, і яку потрібно зібрати (тобто при довготривалому застосуванні лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Застійна серцева недостатність</li> <li>• Подовження інтервалу QT</li> <li>• Переломи</li> </ul>
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжкі неврологічні реакції</li> <li>• Порушення нервово-психічного розвитку у дітей</li> </ul>
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Застосування у пацієнтів з порушенням функції печінки</li> <li>• Безпека при довгостроковому застосуванні</li> </ul>

## II. В РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

Важливий ідентифікований ризик: переломи	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази на підставі даних з безпеки, отриманих в двох дослідженнях фази I/Ib (GO40783 [ALKA], GO40784 [STARTRK-1]), одному дослідженні фази I/II (CO40778 [STARTRK-NG]) і одному дослідженні фази II (GO40782 [STARTRK-2]) ентректинібу у дорослих, підлітків та дітей (504 пацієнтів) з ROS1, NTRK1/2/3 або ALK змінами або злиттям, які отримали щонайменше одну дозу ентректинібу.
Фактори ризику та групи ризику	У дорослих пацієнтів найбільш поширеною причиною переломів вважається випадкова травма. Відомо, що ентректиніб може спричиняти запаморочення і атаксію у пацієнтів, і тому можливо є фактором в декількох падіннях, що призвели до переломів.
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> Інформація щодо рекомендацій по управлінню ризиком наведена у розділах 4.4 КХЛЗ (Переломи) та 4.8 (Побічні реакції). <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Продовжується подальша оцінка ризику як частина післяреєстраційних досліджень ефективності GO40782 [STARTRK-2] та CO40778 [STARTRK-NG].

КХЛЗ – коротка характеристика лікарського засобу

Важливий ідентифікований ризик: застійна серцева недостатність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази на підставі даних з безпеки, отриманих в двох дослідженнях фази I/Ib (GO40783 [ALKA], GO40784 [STARTRK-1]), одному дослідженні фази I/II (CO40778 [STARTRK-NG]) і одному дослідженні фази II (GO40782 [STARTRK-2]) ентректинібу у дорослих, підлітків та дітей (504 пацієнтів) з ROS1, NTRK1/2/3 або ALK змінами або злиттям, які отримали щонайменше одну дозу ентректинібу.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику серцевої недостатності включають медичний анамнез ішемічної хвороби серця, включаючи попередній інфаркт міокарда, вік > 65 років, куріння, індекс маси тіла >27 кг/м <sup>2</sup> , малорухомий спосіб життя, порушення ліпідного профілю, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, фібриляцію передсердь, зловживання алкоголем, інфекцію та кардіоміопатію невідомої етіології. Орім того, індукувати розлади з боку серця може протипухлинне лікування, включаючи найбільш поширено вживані хіміотерапевтичні лікарські засоби (тобто антрацикліни,

	циклофосфамід та променева терапія), а також лікарські засоби біологічного походження та таргетні лікарські засоби.
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> Інформація щодо рекомендацій по управлінню ризиком наведена у розділах КХЛЗ 4.2 (Модифікація дози), 4.4 (Застійна серцева недостатність) та 4.8 (Побічні реакції).</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	Продовжується подальша оцінка ризику як частина післяреєстраційних досліджень ефективності GO40782 [STARTRK-2] та CO40778 [STARTRK-NG].

КХЛЗ – коротка характеристика лікарського засобу

<b>Важливий ідентифікований ризик: подовження інтервалу QT</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази на підставі даних з безпеки, отриманих в двох дослідженнях фази I/Ib (GO40783 [ALKA], GO40784 [STARTRK-1]), одному дослідженні фази I/II (CO40778 [STARTRK-NG]) і одному дослідженні фази II (GO40782 [STARTRK-2]) ентректинібу у дорослих, підлітків та дітей (504 пацієнтів) з ROS1, NTRK1/2/3 або ALK змінами або злиттям, які отримали щонайменше одну дозу ентректинібу.
Фактори ризику та групи ризику	<p>Подовження інтервалу QTc частіше виникає у жінок. Вроджені генетичні поліморфізми чи мутації з низькою пенетрантністю із залученням аналогічного локусу гену, асоційованого з фенотипічно експресованим синдромом подовження інтервалу QT може лежати в основі індивідуальною ідеосинкразії до набутої форми в багатьох, якщо навіть не в більшості випадків. У деяких людей подовження інтервалу QT спостерігається впродовж життя без будь-яких проявів аритмії, і при цьому деякі люди мають високу схильність до симптоматичних аритмій, зокрема до піруетної тахікардії.</p> <p>Фактори ризику подовження інтервалу QTc також можуть включати пацієнтів із вже існуючими станами, такі як анамнез аритмії серця, електролітні порушення, ішемія серця і супутнє застосування лікарських засобів із потенціалом до подовження інтервалу QTc.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> Інформація щодо рекомендацій по управлінню ризиком наведена у розділах КХЛЗ 4.2 (Модифікація дози), 4.4 (Подовження інтервалу QTc) та 4.8 (Побічні реакції).</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні.</p>

Додаткові заходи з фармаконагляду	Продовжується подальша оцінка ризику як частина післяреєстраційних досліджень ефективності GO40782 [STARTRK-2] та CO40778 [STARTRK-NG].
-----------------------------------	---

КХЛЗ – коротка характеристика лікарського засобу

<b>Важливий потенційний ризик: Тяжкі неврологічні реакції</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази на підставі даних з безпеки, отриманих в двох дослідженнях фази I/Ib (GO40783 [ALKA], GO40784 [STARTRK-1]), одному дослідженні фази I/II (CO40778 [STARTRK-NG]) і одному дослідженні фази II (GO40782 [STARTRK-2]) ентректинібу у дорослих, підлітків та дітей (504 пацієнтів) з ROS1, NTRK1/2/3 або ALK змінами або злиттям, які отримали щонайменше одну дозу ентректинібу.
Фактори ризику та групи ризику	У пацієнтів з метастатичними пухлинами головного мозку може розвинутих суттєве порушення когнітивних функцій, однак ступінь і тип когнітивної дисфункції часто варіює в залежності від пацієнта через диференціальний об'єм та локалізація пухлини. В програмі клінічних досліджень ентректинібу у 96,3% пацієнтів спостерігалось метастатичне захворювання і 22,2% пацієнтів мали метастази в ЦНС до початку дослідження за результатами оцінки дослідником. Когнітивна дисфункція, індукована хімотерапією, є поширеним побічним ефектом і є причиною захворюваності у пацієнтів із злоякісними пухлинами і у більшості (85,2%) пацієнтів, які отримували ентректиніб, раніше отримували хімотерапію. Пам'ять, увага, психомоторна функція, швидкість обробки інформації та виконавчі функції уражаються найчастіше.
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> Інформація щодо рекомендацій по управлінню ризиком наведена у розділах КХЛЗ 4.2 (Модифікація дози), 4.4 (Подовження інтервалу QTc) та 4.8 (Побічні реакції). <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Продовжується подальша оцінка ризику як частина післяреєстраційних досліджень ефективності GO40782 [STARTRK-2] та CO40778 [STARTRK-NG].

КХЛЗ – коротка характеристика лікарського засобу

<b>Важливий потенційний ризик: порушення нервово-психічного розвитку у дітей</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази ґрунтуються на результатах 13-тижневого токсикологічного дослідження у нестатевозрілих щурів, які отримували препарат щоденно з постанатального дня 7 по 97 (приблизно еквівалентно новонародженому – дорослим у людини). Окрім впливу на ЦНС і шкіру, спостерігалось

	зменшення числа еритроцитів, вплив на ріст та розвиток в фази дозування та відновлення, включаючи зниження набору маси тіла і затримку статевого дозрівання (у дозі $\geq 4$ мг/кг/день, приблизно 0,1 рази від експозиції у людини за AUC в рекомендованій дозі), дефіцит при оцінці нейроповедінкових функцій, включаючи набір функціональних тестів, навчання та пам'ять (у дозі $\geq 8$ мг/кг/день, приблизно 0,2 рази від експозиції у людини за AUC в рекомендованій дозі).
Фактори ризику та групи ризику	Діти молодшого віку, які отримували лікування ентректинібом протягом збільшеної тривалості до зрілого дорослого віку.
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> Інформація щодо рекомендацій по управлінню ризиком наведена у розділах КХЛЗ 4.2 (Модифікація дози), 4.4 (Когнітивні розлади) та 5.3 (Токсикологічне дослідження у нестатевозрілих щурів). <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Продовжується подальша оцінка ризику як частина післяреєстраційного дослідження ефективності CO40778 [STARTRK-NG].

КХЛЗ – коротка характеристика лікарського засобу

Відсутня інформація: Застосування у пацієнтів з порушенням функції печінки	
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні. <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Дослідження GP41174

Відсутня інформація: Застосування у пацієнтів з порушенням функції печінки	
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти, які отримують лікування ентректинібом протягом більше 12 місяців.
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні. <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні.

Додаткові заходи з фармаконагляду	Продовжується подальша оцінка ризику як частина післяреєстраційних досліджень ефективності GO40782 [STARTRK-2] та CO40778 [STARTRK-NG].
-----------------------------------	---

## II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ

### II.C.1 Дослідження, які є умовами реєстрації лікарського засобу

Статус дослідження	Обґрунтування і мета	Термін виконання
<p>[ANX] MO41552</p> <p>Рандомізоване, відкрите, багатоцентрове дослідження фази 3 ентректинібу у порівнянні з кризотинібом у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) із перебудовою гену ROS1 з чи без метастазів в центральну нервову систему.</p> <p>Заплановане</p>	<p>В мету подальшого вивчення ефективності ентректинібу у пацієнтів з вихідним ураженням ЦНС власник реєстраційного посвідчення повинен провести і подати результати рандомізованого контрольованого дослідження у порівнянні з кризотинібом у раніше нелікованих пацієнтів з ROS1-позитивним НДКРЛ.</p> <p>Первинною кінцевою точкою буде виживаність без прогресування в підгрупі пацієнтів з вихідними метастазами в ЦНС.</p>	<p>31 грудня 2027 року</p>

Дослідження, які були включені в сукупний аналіз Статус	Обґрунтування і мета	Термін виконання
<p>[SOB] GO40782 (STARTRK-2)</p> <p>Відкрите, багатоцентрове, глобальне пакетне дослідження фази 2 ентректинібу для лікування пацієнтів з місцево поширеними або метастатичними солідними пухлинами з NTRK1/2/3, ROS1 або перебудовою ALK гену.</p> <p>Триває.</p> <p>[SOB] CO40778 (STARTRK-NG)</p> <p>Відкрите дослідження фази 1/2 з вивчення збільшення та розширення дози ентректинібу (RXDX-101) у дітей та</p>	<p>З метою подальшого підтвердження незалежної від гістологічного типу ефективності ентректинібу у дорослих та дітей, власник реєстраційного посвідчення повинен подати сукупний аналіз для збільшеного розміру вибірки пацієнтів із злиттям NTRK в дослідженнях, що тривають (STARTRK 2, STARTRK NG), а також будь-яких додаткових клінічних досліджень, які виконуються відповідно до погодженого протоколу.</p> <p>Власник реєстраційного посвідчення повинен подати результати проміжного аналізу безпеки та ефективності дорослих та дітей з NTRK, які оцінювались на предмет ефективності, в тому</p>	<p>31 березня 2027 року</p>

<p>молодих людей, для яких відсутні варіанти першої лінії лікування з метою вилікування або з рецидивуючими/рефрактерними солідними пухлинами та первинним ураженням ЦНС. Триває.</p>	<p>числі у підлітків, які є наявні відповідно до інтегрованого плану статистичного аналізу.</p>	
---	---	--

## II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Статус дослідження	Обґрунтування і мета	Термін виконання
<p>[MEA] GP41174 Фармакокінетичне дослідження з метою оцінки впливу помірної та важкого порушення функції печінки на фармакокінетику та безпеку лікарського засобу Розлітрек (ентректиніб) у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок Триває</p>	<p>Тема відсутньої інформації «застосування у пацієнтів з порушенням функції печінки»: визначити безпеку ентректинібу у пацієнтів з помірним чи тяжким порушенням функції печінки, а також вплив порушення функції печінки на фармакокінетику ентректинібу у пацієнтів з помірним чи тяжким порушенням функції печінки.</p>	<p>31 грудня 2022 року</p>
<p>Звіт про комплексний аналіз безпеки з метою оцінки ризику переломів на підставі досліджень GO40782 [STARTRK-2] та CO40778 [STARTRK-NG] (післяреєстраційні дослідження ефективності) Триває</p>	<p>Звіт з метою охарактеризувати ризик переломів у дітей, для яких оцінювали наступні біомаркери кісткової тканини: серійна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини методом DXA; біомаркери кісткової тканини в крові та оцінка потенційного порушення росту кісток на серії рентгенівських знімків руки/зап'ястя та колін. Клінічне резюме випадків переломів.</p>	<p>Заключний звіт про комплексний аналіз біомаркерів кісткової тканини: 31 березня 2025 року</p> <p>Проміжний звіт буде включати клінічне резюме випадків переломів: із щорічною повторною оцінкою</p>
	<p>Звіт з метою охарактеризувати ризик переломів у дорослих пацієнтів, для яких</p>	<p>Заключний звіт про комплексний аналіз</p>



	<p>оцінювали наступні біомаркери кісткової тканини: серійна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) та біомаркерів кісткової тканини в крові Клінічне резюме випадків переломів.</p>	<p>біомаркерів кісткової тканини: 31 березня 2025 року</p> <p>Проміжний звіт буде включати клінічне резюме випадків переломів: із щорічною повторною оцінкою</p>
<p>Звіт про комплексний аналіз безпеки з метою оцінки ризиків з боку серця на підставі досліджень GO40782 [STARTRK-2] і CO40778 [STARTRK-NG] (післяреєстраційні дослідження ефективності) Триває</p>	<p>Звіт щодо застійної серцевої недостатності: будуть охарактеризовані частота, тяжкість, клінічний результат і зворотність.</p>	<p>Заключний звіт про комплексний аналіз для ризиків з боку серця: 30 червня 2022 року</p> <p>Проміжний звіт: із щорічною повторною оцінкою</p>