

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 (відсутня інформація) ЛЗ РОЗЛІТРЕК®.

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 лікарського засобу 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 препарату в упаковці, обрана таким чином, щоб забезпечити належне застосування лікарського засобу;
- Рецептурний статус лікарського засобу – 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"> ▪ Застійна серцева недостатність ▪ Подовження інтервалу QT ▪ Переломи
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Тяжкі неврологічні реакції ▪ Порушення нервово-психічного розвитку у дітей
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Безпека при довгостроковому застосуванні

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 спричинити запаморочення і атаксію у пацієнтів, і тому можливо є фактором в декількох падіннях, що призвели до переломів.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Інформація щодо рекомендацій по управлінню ризиком наведена у розділах 4.4 КХЛЗ «Переломи» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) та 4.8 «Побічні реакції» (розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні). Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Продовжується подальша оцінка ризику як частина післяреєстраційних досліджень ефективності GO40782 [STARTRK-2], CO40778 [STARTRK-NG] та BO41932 [TAPISTRY].

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

	<p>міокарда, вік > 65 років, куріння, індекс маси тіла >27 кг/м², 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.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Інформація щодо рекомендацій по управлінню ризиком наведена у розділах КХЛЗ 4.2 «Модифікація дози» (розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування в Україні), 4.4 «Застійна серцева недостатність» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) та 4.8 «Побічні реакції» (розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Продовжується подальша оцінка ризику як частина післяреєстраційних досліджень ефективності GO40782 [STARTRK-2], CO40778 [STARTRK-NG] та BO41932 [TAPISTRY].</p>

КХЛЗ – коротка характеристика лікарського засобу

Важливий ідентифікований ризик: подовження інтервалу QT	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>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.</p>
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</p>

	<p>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 піруєтної 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>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p>Інформація щодо рекомендацій по управлінню ризиком наведена у розділах КХЛЗ 4.2 «Модифікація дози» (розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування в Україні), 4.4 «Подовження інтервалу QTc» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) та 4.8 «Побічні реакції» (розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Продовжується подальша оцінка ризику як частина післяреєстраційних досліджень ефективності GO40782 [STARTRK-2], CO40778 [STARTRK-NG] та BO41932 [TAPISTRY].</p>

КХЛЗ – коротка характеристика лікарського засобу

Важливий потенційний ризик: Тяжкі неврологічні реакції	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>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.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>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</p>

	<p>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 хіміотерапією, є поширеним побічним ефектом і є причиною захворюваності у пацієнтів із злоякісними пухлинами і у більшості (85,2%) пацієнтів, які отримували ентректиніб, раніше отримували хіміотерапію. Пам'ять, увага, психомоторна функція, швидкість обробки інформації та виконавчі функції уражаються найчастіше.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Інформація щодо рекомендацій по управлінню ризиком наведена у розділах КХЛЗ 4.2 «Модифікація дози» (розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування в Україні), 4.4 «Когнітивні розлади» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) та 4.7 «Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами» (розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Продовжується подальша оцінка ризику як частина післяреєстраційних досліджень ефективності GO40782 [STARTRK-2], SO40778 [STARTRK-NG] та VO41932 [TAPISTRY].</p>

КХЛЗ – коротка характеристика лікарського засобу

Важливий потенційний ризик: порушення нервово-психічного розвитку у дітей	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>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 ≥ 4 мг/кг/день, приблизно 0,1 рази від експозиції у людини за AUC в</p>

	рекомендованій дозі), дефіцит при оцінці нейроповедінкових функцій, включаючи набір функціональних тестів, навчання та пам'ять (у дозі ≥ 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	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Інформація щодо рекомендацій по управлінню ризиком наведена у розділах КХЛЗ 4.2 «Модифікація дози» (розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування в Україні), 4.4 «Когнітивні розлади» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) та 5.3 «Токсикологічне дослідження у нестатевозрілих щурів».</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	Продовжується подальша оцінка ризику як частина післяреєстраційних досліджень ефективності CO40778 [STARTRK-NG] та BO41932 [TAPISTRY].

КХЛЗ – коротка характеристика лікарського засобу

Відсутня інформація: Безпека при довгостроковому застосуванні	
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти, які отримують лікування ентректинібом протягом більше 12 місяців.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	Продовжується подальша оцінка ризику як частина післяреєстраційних досліджень ефективності GO40782 [STARTRK-2], CO40778 [STARTRK-NG] та BO41932 [TAPISTRY].

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>Триває.</p>	<p>В метою 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. 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>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>31 березня 2027 року</p>

<p>[SOB] CO40778 (STARTRK-NG) Відкрите дослідження фази 1/2 з вивчення збільшення та розширення дози ентректинібу (RXDX-101) у дітей та молодих людей, для яких відсутні варіанти першої лінії лікування з метою виліковування або з рецидивуючими/рефрактерними солідними пухлинами та первинним ураженням ЦНС.</p> <p>Триває.</p> <p>[SOB] BO41932 (TAPISTRY) Міжнародне, багатоцентрове, відкрите, багатокогортне дослідження 2 фази з оцінки безпеки та ефективності таргетної терапії або імунотерапії як монотерапії або у відповідних, специфікованих комбінаціях у пацієнтів із неоперабельними, місцево поширеними або метастатичними солідними пухлинами, які мають онкогенні геномні порушення, або з високим рівнем TMB, що підтверджено валідованим методом секвенування нового покоління. Метою когорти В є оцінити ефективність ентректинібу у пацієнтів із поширеними або метастатичними солідними пухлинами із злиттям NTRK1/2/3.</p> <p>Триває.</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 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
Звіт про комплексний аналіз безпеки з метою оцінки ризику переломів на підставі досліджень GO40782 [STARTRK-2], CO40778 [STARTRK-NG] та VO41932 [TAPISTRY] (післяреєстраційні дослідження ефективності) Триває.	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.	Заключний звіт про комплексний аналіз біомаркерів кісткової тканини: 31 березня 2025 року
		Проміжний звіт буде включати клінічне резюме випадків переломів: із щорічною повторною оцінкою
	Звіт з метою охарактеризувати ризик переломів у дорослих пацієнтів, для яких оцінювали наступні біомаркери кісткової тканини: серійна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини методом двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) та біомаркерів кісткової тканини в крові Клінічне резюме випадків переломів.	Заключний звіт про комплексний аналіз біомаркерів кісткової тканини: 31 березня 2025 року
		Проміжний звіт буде включати клінічне резюме випадків переломів: із щорічною повторною оцінкою