

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТАГРІССО (ОСИМЕРТИНІБ)

для розміщення на сайті
Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України

ДО ВІДОМА

*КХЛЗ — коротка характеристика лікарського засобу

*Розділ 4.4 КХЛЗ відповідає розділу «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тагріссо

*Розділ 4.2 КХЛЗ відповідає розділу «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тагріссо

*Розділ 4.8 КХЛЗ відповідає розділу «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тагріссо

*Перелік показань наведено в розділі «Показання» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тагріссо

VI. ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТАГРІССО™ (ОСИМЕРТИНІБ)

Нижче наводиться резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу ТАГРІССО™ (осимертиніб). У цьому ПУР наведено детальну інформацію про важливі ризики, пов'язані з застосуванням ТАГРІССО™, про заходи з мінімізації цих ризиків і про те, як отримати додаткову інформацію про ризики та невідому інформацію (відсутню інформацію) про ТАГРІССО™.

В інформації із застосування ТАГРІССО™ та у листку-вкладці з інформацією для пацієнта наведено важливу інформацію для медичних працівників і пацієнтів про те, як слід застосовувати ТАГРІССО™.

Це резюме плану управління ризиками, пов'язаних з ТАГРІССО™, слід читати в контексті всієї наявної інформації, включаючи звіт про оцінку та його стислий виклад, наведений простою для розуміння мовою.

Важливі нові проблеми або зміни поточних проблем наводитимуться у вигляді оновлень плану управління ризиками, пов'язаними з ТАГРІССО™.

VI.1 ОПИС ЦЬОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

ТАГРІССО™ показаний для лікування дорослих пацієнтів із місцевопоширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легенів (НДКРЛ), що має позитивний статус мутації T790M рецептора епідермального фактора росту (EGFR), як терапію першої лінії місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ з мутаціями EGFR: делеція в екзоні 19 або заміна в екзоні 21 (L858R) у дорослих пацієнтів або як ад'ювантну терапію після повної резекції пухлини у дорослих пацієнтів з НДКРЛ, що має мутації рецептора епідермального фактора росту (EGFR): делеції в екзоні 19 або заміну в екзоні 21 (L858R). Діючою речовиною у складі цього лікарського засобу є осимертиніб, і він випускається у вигляді таблетки 40 мг або 80 мг для перорального застосування один раз на добу.

VI.2 РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЦИМ ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ, ТА ДІЯЛЬНІСТЬ ДЛЯ МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ РИЗИКІВ

Нижче наведено важливі ризики, пов'язані з ТАГРІССО™, разом із заходами для мінімізації таких ризиків, а також запропоновані дослідження для отримання додаткової інформації про ризики, пов'язані з ТАГРІССО™.

Заходи з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарських засобів, можуть включати наступне:

- Конкретна інформація, наприклад, попередження, застереження та рекомендації з правильного застосування, що надається у листку-вкладці з інформацією для пацієнта та у інформації із застосування лікарського засобу, призначених для пацієнтів та медичних працівників;
- Надання важливої інформації на упаковці лікарського засобу;

- Узгоджений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в одній упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити його правильне використання;
- Юридичний статус лікарського засобу – спосіб, за яким лікарський засіб надається пацієнту (наприклад, за рецептом або без рецепта), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з лікарським засобом.

Всі ці заходи разом становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

На додаток до цих заходів безперервно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи аналіз періодичних звітів компанії про безпеку (документ PSUR), щоб негайно вжити необхідних заходів у разі потреби. Ці заходи становлять рутинну діяльність з фармаконагляду.

VI.2.1 Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливими ризиками при застосуванні ТАГРІССО™ вважаються ризики, які потребують вживання особливих заходів з управління ризиками для подальшого вивчення або мінімізації ризику, щоб цей лікарський засіб можна було застосовувати безпечно. Важливі ризики можна розділити на ідентифіковані ризики та потенційні ризики. Ідентифікованими ризиками вважаються проблеми, для яких існує достатньо доказів про наявність зв'язку з використанням ТАГРІССО™. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок з використанням цього лікарського засобу вважається можливим на підставі наявних даних, але цей зв'язок ще не було остаточно встановлено і він потребує додаткової оцінки. Відсутньою інформацією вважається інформація про безпеку лікарського засобу, яка на даний час є відсутньою і потребує збирання (наприклад, ризики при тривалому застосуванні лікарського засобу).

Таблиця VI-1 Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none">• Інтерстиціальна хвороба легенів• Серцева недостатність
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none">• Відсутні
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none">• Немає

VI.2.2. Резюме важливих ризиків

У цьому Розділі представлено резюме важливих ідентифікованих ризиків, важливих потенційних ризиків та відсутньої інформації.

Таблиця VI-2 **Важливий ідентифікований ризик - інтерстиціальна хвороба легенів**

Докази зв'язку цього ризику з цим лікарським засобом

Розвиток явищ, подібних до ІХЛ, був проспективно визначений як потенційна проблема безпеки в огляді застосування інших інгібіторів тирозинкінази рецепторів епідермального фактора росту (EGFR ТКИ) і тому розглядався як предмет особливого інтересу в програмі клінічної розробки осимертинібу. Після оцінки всіх наявних даних, ІХЛ було додано до переліку ПРЛЗ у Розділі 4.8 (*Побічні реакції*) КХЛЗ осимертиніб для ЄС, та формулювання, що стосуються виявлення та управління потенційними/підтвердженими випадками ІХЛ, було імплементовано до Розділу 4.4 (*Особливі застереження та особливості застосування*) та Розділу 4.2 (*Дози та спосіб застосування*).

Нещодавнє плацебо-контрольоване дослідження під назвою ADAURA надає переконливі докази того, що ІХЛ, яка спостерігається у цих пацієнтів, пов'язана з прийомом осимертинібу. У жодного пацієнта в групі плацебо не було діагностовано ІХЛ, на відміну від 10 пацієнтів в групі осимертинібу, у яких це захворювання було діагностовано. Усі зареєстровані випадки були легкого або помірного ступеня тяжкості (6 пацієнтів [1,8 %] з явищами максимум 1-го ступеня за СТСАЕ та 4 пацієнти [1,2 %] з явищами максимум 2-го ступеня за СТСАЕ), і всі пацієнти, як повідомлялося, одужали. Лише 1 випадок був зареєстрований як серйозне небажане явище (СНЯ) (у зв'язку з госпіталізацією).

Фактори ризику та групи ризику

ІХЛ є потенційно небезпечним для життя ускладненням лікування іншими лікарськими засобами EGFR ТКИ (ерлотиніб, гефітиніб та афатиніб) і зазвичай спостерігається протягом першого місяця терапії. Фактори ризику включають попередню хіміотерапію, попередню променевою терапію легенів, попередні паренхіматозні захворювання легенів, метастатичні захворювання легенів, супутню легеневу інфекцію (Cataldo et al 2011) та попередню або супутню ІО (імунонкологічну) терапію (Adderley et al 2021). Kudoh та колеги повідомляють, що інші фактори ризику ІХЛ включають більш старший вік, поганий стан за шкалою ECOG (≥ 2), куріння, нещодавній діагноз НДКРЛ, зменшення нормальної легені на КТ, попередню хронічну ІХЛ, супутню серцеву хворобу та японську етнічну приналежність (Kudoh et al 2008).

У дослідженні «випадок-контроль», проведеному за участю 227 пацієнтів з ІХЛ Консорціумом з дослідження легеневої тканини (США), мутація EGF, пов'язана зі зміною рівня EGF та підвищеним ризиком розвитку раку, також продемонструвала підвищений ризик ІХЛ (ВР=1,33, 95 % ДІ=1,07-1,66, P=0,0099), причому частота алеля А була значно вищою у хворих (64 %), ніж у контрольній групі (57 %). Асоціація генотипу залишалася значущою після поправки на вік і стать (P=0,0087) (Li et al 2014a).

Взаємозв'язок між потенційними факторами ризику розвитку ІХЛ у пацієнтів, які отримують лікування лікарським засобом ТАГРІССО™, було досліджено за допомогою простого одномірною аналізу для конкретних факторів ризику (визначених з літератури),

Таблиця VI-2 **Важливий ідентифікований ризик - інтерстиціальна хвороба легенів**

що представляє частоту ІХЛ на кожному рівні фактора з нескоригованими відношеннями ризиків (ВР) та відповідними 95 % ДІ, що порівнюють частоту ІХЛ між рівнями фактора. Через невелику кількість випадків ІХЛ важко виявити будь-які чіткі відмінності. Варіабельність ризику ІХЛ спостерігається серед потенційних факторів ризику, але всі довірчі інтервали є широкими і перекривають одне одного. Єдиним фактором, який продемонстрував відношення ризиків (ВР) з нижньою межею 95 % ДІ вище 1, була етнічна приналежність, причому ризик розвитку ІХЛ у пацієнтів японської етнічної групи був дещо вищим, ніж у пацієнтів неазіатської етнічної групи в інших країнах світу: ВР 3,50, 95 % ДІ (1,48; 8,28).

Заходи з мінімізації ризику

Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

- Розділ 4.8 КХЛЗ для ЄС (*Побічні реакції*).
- Належні формулювання у Розділі 4.2 (*Дози та спосіб застосування*) та Розділі 4.4 (*Особливі застереження та особливості застосування*) поточної КХЛЗ для ЄС щодо важливості виявлення та подальшого управління цим важливим ідентифікованим ризиком.
- У листку-вкладці з інформацією для пацієнта пацієнтам рекомендується повідомляти про відповідний анамнез перед початком лікування та/або повідомляти про будь-які відповідні симптоми під час лікування.

Таблиця VI-3 **Важливий ідентифікований ризик - серцева недостатність**

Докази зв'язку цього ризику з цим лікарським засобом

У фармакологічних дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що осимертиніб та метаболіти AZ5104 і AZ7550 інгібують HER2 (також відомий як erbB2) в контексті ракових клітинних ліній. Інгібування HER2 раніше асоціювалося з потенційним ризиком зниження ФВЛШ у деяких пацієнтів, які отримували трастузумаб після терапії на основі антрациклінів ([Ewer and O'Shaughnessy 2007](#)); однак, аналіз ФВЛШ при застосуванні новітніх низькомолекулярних інгібіторів HER2, включаючи незворотні інгібітори, показав, що зв'язок між інгібуванням HER2 і зниженням ФВЛШ не є остаточним ([Ades et al 2014](#), [Ewer et al 2014](#), [Perez et al 2008](#)). Крім того, було показано, що новіші інгібітори HER2 (наприклад, афатиніб) не пов'язані з цим ризиком ([Ewer et al 2015](#)).

Хоча немає прямих доказів того, що інгібування erbB2 пов'язане з серцевою недостатністю або зниженням ФВЛШ, розуміння ролі інгібіторів erbB2 у серцевій функції не повністю з'ясоване, і тому існує потенційний ризик ролі erbB2 у реакції «стрес/відновлення» після ушкодження серця (наприклад, інфаркту міокарда). Враховуючи цю механістичну гіпотезу, компанія «АстраЗенека», проконсультувавшись із внутрішніми та зовнішніми експертами, розробила план клінічного кардіологічного моніторингу з метою оцінки потенційного впливу осимертинібу на ФВЛШ. Рутинний моніторинг побічних явищ, включаючи сторонній кардіологічний аналіз, оцінює потенційну причетність лікарського засобу до етіології та відновлення після подій з боку серцево-судинної системи.

Таблиця VI-3

Важливий ідентифікований ризик - серцева недостатність

При аналізі даних, отриманих у дослідженні AURA3, було виявлено чисельний дисбаланс у кількості пацієнтів з побічними явищами зі стандартних запитів із використанням термінів із MedDRA «серцева недостатність» або «кардіоміопатія», а також у зниженні ФВЛШ між 2 групами лікування (ТАГРІССО™ порівняно з хіміотерапією). Подібний кількісний дисбаланс між групами лікування (ТАГРІССО™ та стандартна терапія [ерлотиніб або гефітиніб]) був також відмічений у дослідженні FLAURA. Однак, у плацебо-контрольованому дослідженні (ADAURA) не було різниці між групами лікування за кількістю пацієнтів, у яких спостерігалось зниження ФВЛШ, що було більшим або дорівнювало 10 відсотковим пунктам, а також зниження до менш ніж 50 % як у пацієнтів, які отримували лікарський засіб ТАГРІССО™, так і у пацієнтів, які отримували плацебо, - 1,5 % (5/337); 1,5 % (5/343) відповідно.

Фактори ризику та групи ризику

Фактори ризику розвитку серцевої недостатності (NHLBI, 2017) включають:

- Вік (підвищений ризик у пацієнтів старше 65 років) та раса (підвищений ризик у чорношкірих пацієнтів порівняно з пацієнтами інших рас)
- Інші серцеві захворювання, такі як аритмія, кардіоміопатія, вроджені вади серця або захворювання серцевих клапанів
- Ішемічна хвороба серця
- Попереднє ураження серця внаслідок інфаркту міокарда
- Діабет або інші метаболічні захворювання
- Виражене ожиріння
- Тривалий алкоголізм або наркоманія
- Тривалий високий артеріальний тиск
- Попереднє лікування раку, наприклад, антрациклінами або променева терапія грудної клітки

Для полегшення оцінки потенційних факторів ризику зміни показників ФВЛШ (як передвісника небажаного клінічного результату серцевої недостатності) у пацієнтів, які отримували лікування осимертинібом, було проведено аналіз «експозиція-відповідь», метою якого було дослідити потенційний зв'язок між ФК-впливом осимертинібу та зменшенням мінімальної або максимальної зміни показників ФВЛШ порівняно з вихідними показниками і виникненням подій, пов'язаних з ФВЛШ, використовуючи дані досліджень AURA, AURA2, AURA3 і FLAURA. Аналіз не виявив жодних коваріат, які б потенційно розвинули на зв'язок між експозицією та ймовірністю розвитку подій з боку ФВЛШ, хоча були ознаки того, що пацієнти білої раси мають вищий ризик розвитку подій з боку ФВЛШ, ніж азіати або представники інших етнічних груп. Також було перевірено кілька коваріат анамнезу, а саме: артеріальна гіпертензія, прийом статинів, діабет, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, коронарна хвороба серця, гіпотиреоз і гіпоальбумінемія. Для жодної з цих коваріат не було виявлено ознак зв'язку з ймовірністю виникнення події з боку ФВЛШ. Наявність в

Таблиця VI-3 Важливий ідентифікований ризик - серцева недостатність

анамнезі інфаркту міокарда, кардіоміопатії та аортального стенозу не враховували, оскільки їх кількість була дуже малою.

Заходи з мінімізації ризику

Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

- Розділ 4.8 КХЛЗ для ЄС (*Побічні реакції*).
- Належні формулювання у Розділі 4.4 (*Особливі застереження та особливості застосування*) поточної КХЛЗ для ЄС, що рекомендують лікарям розглянути можливість моніторингу пацієнтів із факторами ризику з боку серця або тих, у кого під час лікування з'являються відповідні ознаки/симптоми серцевого захворювання.
- У листку-вкладці з інформацією для пацієнта пацієнтам рекомендується повідомляти про відповідний кардіологічний анамнез перед початком лікування та/або повідомляти про будь-які відповідні симптоми під час лікування.

VI.2.3 План післяреєстраційного розвитку лікарського засобу

VI.2.3.1 Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Не застосовується.

VI.2.3.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку лікарського засобу

У плані післяреєстраційного розвитку лікарського засобу не заплановано жодних інших досліджень.