

EMA/433561/2023
EMEA/H/C/005124

Enhertu (*trastuzumab derukstekan*)

Pregled informacija o lijeku Enhertu i zašto je odobren u EU-u

Što je Enhertu i za što se koristi?

Enhertu je lijek koji se koristi za liječenje odraslih osoba oboljelih od:

- HER2-pozitivnog raka dojke koji je metastazirao (proširio se na druge dijelove tijela) ili se ne može kirurški odstraniti. HER2-pozitivan znači da stanice raka na svojoj površini proizvode protein naziva HER2 u velikim količinama, zbog čega tumorske stanice brže rastu. Enhertu se primjenjuje kao monoterapija u bolesnica koje su primile jednu ili više terapija usmjerena na HER2
- raka dojke slabo pozitivnog HER2 statusa koji se ne može kirurški odstraniti ili je metastazirao. Rak slabo pozitivnog HER2 statusa znači da stanice raka na svojoj površini proizvode određenu količinu proteina HER2, ali manje od HER2-pozitivnih stanica raka. Enhertu se primjenjuje u bolesnica koje su prethodno primile terapiju nakon što se bolest proširila ili u kojih se bolest vratila tijekom ili u roku od 6 mjeseci nakon kirurškog zahvata. U tih se bolesnica primjenjuje kao monoterapija
- uznapredovalog raka pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer* – NSCLC) ako stanice raka imaju mutaciju (promjenu) u genu za protein HER2 koja se naziva aktivirajuća mutacija HER2. Primjenjuje se kao monoterapija u bolesnika koji su prethodno liječeni kemoterapijom na bazi platine s imunoterapijom ili bez nje (terapija koja pojačava sposobnost imunosnog sustava da se bori protiv raka)
- uznapredovalog HER2-pozitivnog raka želudca ili gastroezofagealnog spoja (raka na spoju želudca i jednjaka). Primjenjuje se kao monoterapija u bolesnika koji su prethodno primili trastuzumab, drugo liječenje usmjereno na HER2.

Enhertu sadrži djelatnu tvar trastuzumab derukstekan.

Kako se Enhertu primjenjuje?

Enhertu se izdaje samo na recept. Lijek treba propisati liječnik i treba ga davati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Daje se infuzijom (ukapavanjem) u venu u trajanju od 90 minuta jedanput svaka tri tjedna. Bolesnici koji dobro podnesu prvu 90-minutnu infuziju mogu primati sljedeće infuzije tijekom 30 minuta.

Liječenje se može nastaviti sve dok je učinkovito. Doza ovisi o tjelesnoj težini bolesnika i vrsti raka koji se liječi.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Infuzija može uzrokovati alergijske reakcije te je stoga potreban nadzor bolesnika tijekom infuzije i nakon nje kako bi se uočili simptomi vrućice i zimice. Ako se u bolesnika razviju nuspojave, liječnik može smanjiti dozu te privremeno ili trajno prekinuti terapiju.

Za više informacija o primjeni lijeka Enhertu pročitajte uputu o lijeku odnosno obratite se liječniku ili ljekarniku.

Kako djeluje Enhertu?

Djelatna tvar lijeka Enhertu, trastuzumab derukstekan, sastoji se od dviju djelatnih komponenti koje su spojene:

- trastuzumaba, monoklonskog protutijela (vrste proteina) koje se vezuje na HER2. Vezivanjem na HER2 trastuzumab aktivira djelovanje stanica imunosnog sustava, koje zatim ubijaju stanice raka. Osim toga, trastuzumab sprječava HER2 u stimulaciji rasta stanica raka. HER2 se proizvodi u visokim razinama u otprilike petine oboljelih od raka želudca i četvrtine oboljelih od raka dojke, a u nižim razinama u otprilike polovice preostalih slučajeva raka dojke. Kod raka pluća s aktivirajućom mutacijom HER2, protein HER2 je pretjerano aktiviran
- derukstekana, toksične tvari koja uništava stanice kad se pokušaju dijeliti i rasti. Postaje aktiviran nakon što se trastuzumab veže na HER2 i uđe u stanice raka. Derukstekan blokira enzim topoizomerazu I, koji je uključen u kopiranje staničnog DNK-a, potrebnog za stvaranje novih stanica. Blokiranjem topoizomeraze I onemogućava se umnožavanje stanica raka i one napisljetu odumiru.

Koje su koristi od lijeka Enhertu utvrđene u ispitivanjima?

Rak dojke

U glavnom ispitivanju koje je još u tijeku utvrđeno je da je lijek Enhertu učinkovit u pogledu smanjenja tumora u bolesnica s metastatskim rakom dojke ili rakom dojke koji se ne može odstraniti kirurškim zahvatom. Sve bolesnice primile su dvije ili više terapija usmjerenih na HER2. Tumor se smanjio u otprilike 61 % od 184 bolesnice liječene preporučenom dozom lijeka Enhertu.

Dodatno ispitivanje uključivalo je 524 bolesnice prethodno liječene terapijom usmjerenom na HER2 (trastuzumab) i taksanom za liječenje HER2 pozitivnog raka dojke koji je metastazirao ili se nije mogao kirurški odstraniti. Ispitivanje je pokazalo da su bolesnice na terapiji lijekom Enhertu živjele najmanje 18,5 mjeseci bez pogoršanja bolesti, u usporedbi s najmanje 5,6 mjeseci u bolesnica liječenih trastuzumab-emtanzinom.

U drugom glavnom ispitivanju utvrđeno je da se lijekom Enhertu produljilo vrijeme tijekom kojeg su bolesnice s rakom dojke slabo pozitivnog HER2 statusa živjele bez pogoršanja bolesti. Ispitivanje je obuhvatilo 557 bolesnica s rakom dojke koji je metastazirao ili se nije mogao kirurški odstraniti i koje su prethodno liječene drugim lijekom protiv raka. U ispitivanju je utvrđeno da su bolesnice koje su primale lijek Enhertu živjele u prosjeku 9,9 mjeseci bez pogoršanja bolesti, u usporedbi s 5,1 mjesecom u bolesnica koje su primale drugi lijek protiv raka po izboru liječnika.

Rak pluća nemalih stanica

U ispitivanju koje je još u tijeku promatrala se terapija lijekom Enhertu u 152 bolesnika s rakom pluća nemalih stanica koji je imao aktivirajuće mutacije HER2 i koji je metastazirao te u kojih se bolest vratila ili pogoršala nakon barem jedne prethodne terapije koja je uključivala kemoterapiju na bazi platine. Rezultati su pokazali da je ukupna stopa odgovora (udio bolesnika koji nemaju znakove raka ili

u kojih su se tumori smanjili) iznosila 49 % (50 od 102) u bolesnika liječenih planiranom dozom lijeka Enhertu, a odgovor je u prosjeku trajao 16,8 mjeseci. U tom ispitivanju lijek Enhertu nije uspoređen ni s jednim drugim lijekom ni s placebom (prividnim liječenjem).

Rak želudca i rak gastroezofagealnog spoja

Koristi od lijeka Enhertu kod raka želudca i gastroezofagealnog karcinoma ispitane su u jednom glavnom ispitivanju koje je obuhvatilo 79 bolesnika čiji se rak pogoršao nakon terapije usmjerene na HER2 koja se sastojala od trastuzumaba. Tijekom ispitivanja lijek Enhertu nije uspoređen ni s jednim drugim lijekom ni s placebom. U 42 % (33 od 79) bolesnika rak je reagirao na liječenje, što je vidljivo iz smanjenja veličine raka, koje je u prosjeku trajalo osam mjeseci.

Koji su rizici povezani s lijekom Enhertu?

Potpuni popis nuspojava i ograničenja povezanih s lijekom Enhertu potražite u uputi o lijeku.

Najčešće nuspojave lijeka Enhertu (koje se mogu javiti u više od 1 na 5 osoba) jesu mučnina, umor, povraćanje, alopecija (gubitak kose), zatvor, smanjeni apetit, anemija (niska razina crvenih krvnih stanica), neutropenijska (niska razina neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcija), proljev, bol u mišićima i kostima, povišene razine određenih jetrenih enzima (transaminaza), trombocitopenija (niska razina trombocita, što može dovesti do krvarenja i stvaranja modrica) i leukopenija (niska razina bijelih krvnih stanica).

Najčešće ozbiljne nuspojave uključuju neutropenijsku, anemiju, mučninu, umor, leukopeniju, limfopeniju (niske razine limfocita, vrste bijelih krvnih stanica), povraćanje, trombocitopeniju, hipokalijemiju (niske razine kalija u krvi, što može uzrokovati slabost, grčeve u mišićima, trnce i poremećaj srčanog ritma), proljev, upalu pluća, neutropenijsku s vrućicom, smanjeni apetit, povišene razine određenih jetrenih enzima, povišene razine enzima alkalne fosfataze u krvi, dispneju (otežano disanje), gubitak težine, smanjenu ejekcijsku frakciju (mjerilo sposobnosti srca da istiskuje krv), povišene razine bilirubina (markera oštećenja jetre) i intersticijsku bolest pluća (poremećaje koji uzrokuju ožiljke na plućima).

Učestalost i ozbiljnost nuspojava koje se mogu pojaviti s lijekom Enhertu ovise o vrsti raka koji se liječi.

Zašto je lijek Enhertu odobren u EU-u?

Lijek Enhertu bio je učinkovit u liječenju HER2 pozitivnog raka dojke u bolesnica koje su primile jednu ili više terapija usmjerenih na HER2. Osim toga, bio je učinkovit u liječenju raka dojke slabo pozitivnog HER2 statusa u bolesnica koje su prethodno primale drugi lijek protiv raka. Smatra se da je nuspojave lijeka Enhertu moguće kontrolirati i slične su onima drugih lijekova koji sadrže trastuzumab, iako rizik od bolesti pluća može biti veći kod lijeka Enhertu. Te su nuspojave, uključujući one koje zahvaćaju pluća, uglavnom reverzibilne i mogu se kontrolirati prilagođavanjem doze i pomnim nadzorom bolesnika.

Liječenje lijekom Enhertu također je pokazalo koristi u skupini bolesnika s rakom želudca i rakom gastroezofagealnog spoja koji su prethodno primali terapiju koja je uključivala trastuzumab i koji su imali malo mogućnosti liječenja. Stoga se smatralo da se njime rješavaju nezadovoljene medicinske potrebe u tih bolesnika, iako je nedostatak poredbene skupine u glavnom ispitivanju ograničio procjenu koristi i rizika povezanih s njegovom primjenom.

Lijek Enhertu bio je učinkovit i u liječenju bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om s mutacijama HER2 koji su prethodno primali terapiju na bazi platine s imunoterapijom ili bez nje. Tim je bolesnicima

dostupno malo mogućnosti liječenja i smatralo se da lijek Enhertu odgovara na tu nezadovoljenu medicinsku potrebu. U glavnom ispitivanju lijek Enhertu nije uspoređen s drugim lijekom protiv raka ni s placeboom te je od tvrtke zatraženo da dostavi detaljnije podatke.

Za lijek Enhertu izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da je Europska agencija za lijekove zaključila da koristi od lijeka Enhertu nadmašuju s njim povezane rizike, ali da će tvrtka morati dostaviti dodatne dokaze nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Uvjetno odobrenje izdaje se na temelju manje opsežnih podataka nego što je to obično potrebno. Izdaje se za lijekove koji ispunjavaju nezadovoljenu medicinsku potrebu za liječenjem ozbiljnih bolesti i ako koristi od njihova ranijeg stavljanja na raspolaganje nadmašuju sve rizike povezane s primjenom lijekova dok se čekaju dodatni dokazi. Europska agencija za lijekove svake će godine procijeniti sve nove informacije koje postanu dostupne dok podatci ne postanu sveobuhvatni te se ovaj pregled informacija po potrebi ažurira.

Koje se još informacije očekuju o lijeku Enhertu?

Budući da je lijek Enhertu dobio uvjetno odobrenje, tvrtka koja lijek Enhertu stavlja u promet dostaviti će rezultate ispitivanja za procjenu sigurnosti i učinkovitosti lijeka Enhertu u bolesnika s rakom želudca ili rakom gastroezofagealnog spoja koji je metastazirao ili se ne može odstraniti kirurškim zahvatom te se pogoršao nakon liječenja režimom koji se temelji na trastuzumabu. U ispitivanju će se lijek Enhertu usporediti s ramucirumabom koji se primjenjuje u kombinaciji s paklitakselom. Tvrtka će također dostaviti rezultate ispitivanja kojim se procjenjuje sigurnost i učinkovitost lijeka Enhertu u bolesnika s NSCLC-om u kojih rak ima mutaciju HER2 te je uznapredovao ili metastazirao ili se ne može odstraniti kirurškim zahvatom. U ispitivanju će se lijek Enhertu usporediti s pembrolizumabom koji se daje u kombinaciji s kemoterapijom temeljenom na pemtreksedu i platini.

Koje se mjere poduzimaju kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Enhertu?

Tvrtka koja lijek Enhertu stavlja u promet dostaviti će zdravstvenim radnicima edukacijske materijale kako bi se informirali o tome da Enhertu može uzrokovati bolest pluća kao i o simptomima čiju pojavu treba pratiti. Osim toga, zbog mogućeg rizika od zabune između lijeka Enhertu i drugih lijekova koji sadrže trastuzumab, uključujući lijek Kadcyla, zbog toga što njihove djelatne tvari imaju slične nazive (trastuzumab derukstekan, trastuzumab emtanzin i trastuzumab), edukacijski materijal sadržavat će podatke koji će zdravstvene radnike upozoriti na to da ti lijekovi nisu međusobno zamjenjivi i obavijestiti ih o načinu izbjegavanja medikacijskih pogrešaka.

Bolesnici kojima je propisan lijek Enhertu dobit će i karticu s upozorenjima za bolesnika koja sadržava te informacije.

Preporuke i mjere opreza kojih se zdravstveni radnici i bolesnici trebaju pridržavati u cilju sigurne i učinkovite primjene lijeka Enhertu također se nalaze u sažetu opisa svojstava lijeka i u uputi o lijeku.

Kao i za sve lijekove, podatci o primjeni lijeka Enhertu kontinuirano se prate. Nuspojave prijavljene za lijek Enhertu pažljivo se procjenjuju i poduzimaju se sve potrebne mjere za zaštitu bolesnika.

Ostale informacije o lijeku Enhertu

Lijek Enhertu dobio je uvjetno odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u EU-u od 18. siječnja 2021.

Više informacija o lijeku Enhertu dostupno je na mrežnom mjestu Agencije:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/enhertu.

Pregled informacija posljednji je put ažuriran u 10. 2023.