



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Enhertu (*trastuzumab derukstekan*)

Przegląd wiedzy na temat leku Enhertu i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE

### Czym jest lek Enhertu i w jakim celu się go stosuje

Lek Enhertu jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z:

- HER2-dodatnim rakiem piersi, który jest przerzutowy (rozprzestrzenił się do innych części ciała) lub nieoperacyjny. Oznacza to, że komórki nowotworowe wytwarzają w dużych ilościach na swojej powierzchni białko o nazwie HER2, przez co komórki nowotworowe rozwijają się szybciej. Lek Enhertu stosuje się w monoterapii u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia ukierunkowanego na HER2;
- nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 Niska ekspresja HER2 oznacza, że komórki nowotworowe wytwarzają na swojej powierzchni pewną ilość HER2, lecz mniej niż HER2-dodatnie komórki nowotworowe. Lek Enhertu stosuje się u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni po rozprzestrzenieniu się nowotworu lub u których nastąpił nawrót choroby w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po leczeniu, które nastąpiło po zabiegu chirurgicznym. U tych pacjentów lek stosuje się w monoterapii;
- zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), w którym komórki nowotworowe wykazują mutację (zmianę) w genie kodującym białko HER2, zwaną mutacją aktywującą HER2. Lek stosuje się w monoterapii u pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią opartą na związkach platyny, z zastosowaniem lub bez zastosowania immunoterapii (leczenie wzmacniające zdolność układu odpornościowego do zwalczania nowotworu);
- HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka lub rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego (rak połączenia żołądka i przełyku). Lek stosuje się w monoterapii u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali trastuzumab — inny lek ukierunkowany na HER2.

Substancją czynną zawartą w leku Enhertu jest trastuzumab derukstekan.

### Jak stosować lek Enhertu

Lek wydawany na receptę. Lek powinien być przepisywany przez lekarza i podawany pod nadzorem pracownika medycznego mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

---

**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](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

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

An agency of the European Union



Lek podawany jest we wlewie dożylnym (kroplówce) trwającym 90 minut raz na trzy tygodnie. Pacjenci tolerujący pierwszy 90-minutowy wlew dożylny mogą otrzymywać kolejne wlewy w czasie 30 minut. Leczenie można kontynuować dopóki jest ono skuteczne. Dawka zależy od masy ciała pacjenta i rodzaju leczonego nowotworu.

Ponieważ wlew może powodować reakcje alergiczne, w trakcie wlewu i po jego zakończeniu należy obserwować, czy u pacjenta nie występują takie objawy jak gorączka i dreszcze. Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, lekarz może zmniejszyć dawkę lub czasowo przerwać leczenie.

Więcej informacji o sposobie stosowania leku Enhertu znajduje się w Ulotce dla pacjenta lub udzieli ich lekarz lub farmaceuta.

## **Jak działa lek Enhertu**

Substancja czynna leku Enhertu, trastuzumab derukstekan, składa się z dwóch połączonych ze sobą składników czynnych:

- trastuzumabu – przeciwciała monoklonalnego (rodzaju białka), które zostało opracowane w taki sposób, aby przyłączało się do HER2. Przyłączając się do HER2, trastuzumab aktywuje komórki układu odpornościowego, które następnie zabijają komórki nowotworowe. Ponadto trastuzumab uniemożliwia HER2 stymulację wzrostu komórek nowotworowych. HER2 jest wytwarzane w wysokich stężeniach w około jednej piątej przypadków raka żołądka i jednej czwartej przypadków raka piersi oraz w niższych stężeniach w około połowie przypadków pozostałych nowotworów piersi. W przypadku raka płuc z aktywowaną mutacją HER2, HER2 wykazuje nadmierną aktywność;
- derukstekanu – substancji toksycznej, zabijającej komórki w trakcie ich podziału i wzrostu. Substancja ta uaktywnia się po przyłączeniu się trastuzumabu do białka HER2 i przedostaniu się go do komórek nowotworowych. Blokująca ona enzym zwany topoizomerazą I, który uczestniczy w kopiowaniu DNA komórki, potrzebnego do wytwarzania nowych komórek. Zablokowanie topoizomerazy I uniemożliwia komórkom nowotworowym namnażanie się i ostatecznie powoduje ich obumarcie.

## **Korzyści ze stosowania leku Enhertu wykazane w badaniach**

### **Rak piersi**

W trwającym obecnie badaniu głównym wykazano, że lek Enhertu skutecznie zmniejszał wielkość guza u pacjentów z przerzutowym lub nieoperacyjnym rakiem piersi. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia ukierunkowanego na HER2. Guz skurczył się u około 61% ze 184 pacjentów leczonych zalecaną dawką leku Enhertu.

W dodatkowym badaniu uczestniczyło 524 pacjentów wcześniej leczonych z powodu HER2-dodatniego, przerzutowego lub nieoperacyjnego raka piersi terapią ukierunkowaną na HER2 (trastuzumab) i taksanem. W badaniu wykazano, że pacjenci przyjmujący lek Enhertu żyli co najmniej 18,5 miesiąca bez postępu choroby w porównaniu z co najmniej 5,6 miesiąca w przypadku pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną.

W innym badaniu głównym stwierdzono, że lek Enhertu wydłużał czas przeżycia bez postępu choroby u pacjentów rakiem piersi z niską ekspresją HER2. W badaniu wzięło udział 557 pacjentów z przerzutowym lub nieoperacyjnym rakiem piersi. U pacjentów tych wcześniej stosowano inny lek przeciwnowotworowy. W badaniu stwierdzono, że pacjenci przyjmujący lek Enhertu żyli średnio 9,9 miesiąca bez postępu choroby w porównaniu z 5,1 miesiąca w przypadku pacjentów przyjmujących inny lek przeciwnowotworowy wybrany przez lekarza.

## **Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)**

W trwającym obecnie badaniu oceniano stosowanie leku Enhertu u 152 pacjentów z NSCLC, u których nastąpiła aktywacja mutacji HER2 i u których doszło do nawrotu lub postępu choroby po co najmniej jednym wcześniejszym rodzaju leczenia obejmującym chemioterapię opartą na związkach platyny. Wyniki wykazały, że ogólny wskaźnik odpowiedzi (odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono oznak nowotworu lub u których guzy zmniejszyły się) wyniósł 49% (50 ze 102) u pacjentów, którym podawano zamierzoną dawkę leku Enhertu, a odpowiedź utrzymywała się średnio przez 16,8 miesiąca. W badaniu tym leku Enhertu nie porównywano z żadnym innym lekiem ani z placebo (leczeniem pozorowanym).

## **Rak żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego**

Korzyści ze stosowania leku Enhertu w przypadku raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego oceniano w jednym badaniu głównym z udziałem 79 pacjentów, u których doszło do postępu choroby nowotworowej po zastosowaniu ukierunkowanego na HER2 leczenia trastuzumabem. W badaniu nie porównywano leku Enhertu z innymi lekami ani z placebo. Odpowiedź nowotworu na leczenie — oceniana na podstawie zmniejszenia się jego rozmiaru — wystąpiła u 42% (33 z 79) pacjentów i utrzymywała się średnio przez 8 miesięcy.

## **Ryzyko związane ze stosowaniem leku Enhertu**

Pełny wykaz działań niepożądanych i ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Enhertu znajduje się w Ulotce dla pacjenta.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Enhertu (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 5 pacjentów) to: nudności (mdłości), zmęczenie, wymioty, łysienie (utrata włosów), zaparcia, zmniejszenie łaknienia, niedokrwistość (niska liczba krwinek czerwonych), neutropenia (niska liczba neutrofilów, rodzaju krwinek białych zwalczających zakażenia), biegunka, ból mięśni i kości, podwyższony poziom niektórych enzymów wątrobowych (transaminaz), małopłytkowość (niska liczba płytek krwi, która może prowadzić do krwawień i siniaków) oraz leukopenia (niska liczba krwinek białych).

Najczęstsze poważne działania niepożądane to neutropenia, niedokrwistość, nudności, zmęczenie, leukopenia, limfopenia (niski poziom limfocytów, rodzaju białych krwinek), wymioty, małopłytkowość, hipokaliemia (niskie stężenie potasu we krwi, mogące powodować osłabienie, skurcze mięśni, mrowienie i zaburzeniami rytmu serca), biegunka, zapalenie płuc, neutropenia z gorączką, zmniejszenie łaknienia, podwyższony poziom niektórych enzymów wątrobowych, podwyższony poziom enzymu fosfatazy alkalicznej we krwi, duszność (trudności z oddychaniem), zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie frakcji wyrzutowej (miara skuteczności pompowania krwi w sercu), podwyższone stężenie bilirubiny we krwi (marker uszkodzenia wątroby) oraz śródmiąższowa choroba płuc (zaburzenia powodujące bliznowacenie w płucach).

Częstość i nasilenie działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas stosowania leku Enhertu, zależą od rodzaju leczonego nowotworu.

## **Podstawy dopuszczenia do obrotu leku Enhertu w UE**

Lek Enhertu był skuteczny w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia ukierunkowanego na HER2. Ponadto lek był skuteczny w leczeniu raka piersi z niską ekspresją HER2 u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali inny lek przeciwnowotworowy. Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Enhertu uznaje się za

możliwe do kontrolowania i są one podobne do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem innych leków zawierających trastuzumab, chociaż w przypadku leku Enhertu ryzyko wystąpienia choroby płuc może być wyższe. Wspomniane działania niepożądane, w tym te dotyczące płuc, są w większości odwracalne i można je kontrolować przez zmianę dawki i ścisłe monitorowanie pacjenta.

Terapia lekiem Enhertu przyniosła również korzyści w grupie pacjentów z rakiem żołądka i rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy wcześniej otrzymali leczenie zawierające trastuzumab i w przypadku których dostępność opcji leczenia jest niewielka. W związku z tym uznano, że lek spełnia niezaspokojoną potrzebę medyczną u tych pacjentów, chociaż brak grupy porównawczej w badaniu głównym ograniczył ocenę korzyści i ryzyka związanych z jego stosowaniem.

Lek Enhertu okazał się również skuteczny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NSCLC z mutacjami HER2, którzy wcześniej otrzymywali leki oparte na związkach platyny z zastosowaniem lub bez zastosowania immunoterapii. Dla tych pacjentów dostępnych jest niewiele opcji leczenia, w związku z czym uznano, że lek Enhertu spełnia te niezaspokojone potrzeby medyczne. W badaniu głównym nie porównywano leku Enhertu z innym lekiem przeciwnowotworowym ani z placebo, a firma została poproszona o przedłożenie bardziej wyczerpujących danych.

Lek Enhertu uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu. Oznacza to, że Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Enhertu przewyższają ryzyko, ale firma będzie musiała przedstawić dodatkowe dowody po dopuszczeniu leku do obrotu.

Warunkowe dopuszczenie do obrotu jest przyznawane na podstawie mniej kompleksowych danych niż te, które są zwykle wymagane. Przyznaje się je w odniesieniu do leków, które spełniają niezaspokojoną potrzebę medyczną w zakresie leczenia poważnych chorób i w przypadku, gdy korzyści z ich wcześniejszej dostępności przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem tych leków w czasie oczekiwania na dalsze dowody. Co roku Agencja dokona przeglądu wszelkich nowych informacji, które będą dostępne do czasu, gdy dane staną się wyczerpujące, i w razie potrzeby uaktualni niniejsze ogólne informacje.

## **Jakich informacji jeszcze brakuje na temat leku Enhertu**

W związku z tym, że lek Enhertu uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu, firma wprowadzająca lek Enhertu do obrotu przedstawi wyniki badania oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność leku Enhertu u pacjentów z przerzutowym lub nieoperacyjnym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, który uległ postępowi po leczeniu opartym na trastuzumabie. W badaniu lek Enhertu będzie porównywany z ramucyrumabem podawanym w skojarzeniu z paklitakselem. Firma przedstawi również wyniki badania mającego na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leku Enhertu u pacjentów z NSCLC, u których nowotwór wykazuje mutację HER2 i jest zaawansowany lub przerzutowy albo nieoperacyjny. W badaniu lek Enhertu porównywany będzie z pembrolizumabem podawanym w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pemetreksed i opartą na związkach platyny.

## **Środki podejmowane w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Enhertu**

Firma, która wprowadza lek Enhertu do obrotu, udostępni materiały edukacyjne dla personelu medycznego informujące, że lek Enhertu może powodować chorobę płuc i na jakie objawy należy zwracać uwagę. Ponadto, ze względu na potencjalne ryzyko pomylenia leku Enhertu z innymi lekami zawierającymi trastuzumab, w tym z lekiem Kadcyła, z uwagi na podobnie brzmiące nazwy ich substancji czynnych (trastuzumab derukstekan, trastuzumab emtanzyna oraz trastuzumab), materiały edukacyjne będą zawierać informacje ostrzegające personel medyczny przed stosowaniem tych leków zamiennie oraz informacje o sposobach unikania błędów w leczeniu.

Pacjenci, którym przepisano lek Enhertu, otrzymają także kartę ostrzegawczą zawierającą te informacje.

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Enhertu w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla pacjenta zawarto również zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane o stosowaniu leku Enhertu są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Enhertu są starannie oceniane i podejmowane są wszelkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

### **Inne informacje dotyczące leku Enhertu**

Lek Enhertu otrzymał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE od dnia 18 stycznia 2021 r.

Dalsze informacje dotyczące leku Enhertu znajdują się na stronie internetowej Agencji pod adresem: [ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/enhertu](https://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/enhertu).

Data ostatniej aktualizacji: 10.2023 r.