

12.5 VI.2 JULKISEN YHTEENVEDON OSA-ALUEET

12.5.1 VI.2.1 Katsaus taudin epidemiologiaan

Rintasyöpää esiintyy maailmanlaajuisesti 10–12 %:lla naisista, ja se on iäkkäillä naisilla yleisempi. Joidenkin syöpäsolujen pinnalla on HER2-nimistä valkuaisainetta (proteiinia). Nämä valkuaisaineet kykenevät vastaanottamaan kasvua edistäviä kemiallisia signaaleja. Syöpää, jossa solujen pinnassa on tällaista valkuaisainetta, kutsutaan HER2-positiiviseksi. Rintasyövistä noin 20 % on HER2-positiivisia.

Vuosittain todetaan maailmanlaajuisesti noin 264 000 uutta HER2-positiivista rintasyöpää. Syövän todetaan noin 5 %:ssa näistä tapauksista muodostaneen etäpesäkkeitä (levinneen muualle potilaan elimistöön eli metastasoituneen). Jos syöpä on levinnyt lähielimiin, sen sanotaan olevan paikallisesti edennyt. HER2-positiivinen syöpä voi olla aggressiivisempi kuin muuntyyppiset rintasyövät.

HER2-positiiviseen etäpesäkkeitä muodostaneeseen (metastasoituneeseen) rintasyöpään ei ole tiettyä yksittäistä hoitoa. Hoitosuosituksissa ohjeistetaan antamaan tätä sairautta sairastaville potilaille taudin varhaisvaiheessa anti-HER2-lääkehoitoa. Kolme muuta HER2-positiivisen syövän hoitoon EU:ssa hyväksyttyä lääkettä ovat trastutsumabi (Herceptin), pertutsumabi (Perjeta) ja lapatinibi (Tyverb).

12.5.2 VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Trastutsumabiemtansiinin (Kadcyla™) käyttöä HER2-positiivisen metastasoituneen rintasyövän käyttöön tukenutta ensisijaista tutkimusta kutsuttiin EMILIA-tutkimukseksi (sitä kutsuttiin myös koodinimellä TDM TDM4370g/BO21977). Tässä tutkimuksessa oli mukana 991 potilasta, jotka sairastivat parantumatonta paikallisesti edennyttä HER2-positiivista rintasyöpää tai metastasoitunutta leikkaushoitoon soveltumatonta rintasyöpää ja jotka olivat aiemmin saaneet hoitoina trastutsumabia ja jotakin taksaaniksi kutsuttua solunsalpaajaa. Potilaat ohjattiin satunnaistetusti saamaan hoitona joko Kadcyla™-valmistetta (495 potilasta) tai solunsalpaajahoidoa, joka koostui lapatinibista ja kapesitabiinista (496 potilasta).

EMILIA-tutkimuksessa mitattiin, miten pitkään kesti ennen kuin syöpä alkoi levitä puolella kunkin ryhmän potilaista (tätä kutsutaan taudin etenemisvapaaksi ajaksi). Kadcyla-hoitoa saaneilla potilailla tämä aika oli 9,6 kuukautta, kun taas lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmää saaneilla potilailla kyseinen aika oli 6,4 kuukautta. Myöhemmin tehdyssä analyysissä todettiin myös, että trastutsumabiemtansiinia saaneiden potilaiden kokonaiselossaolo oli huomattavasti parempi, sillä heidän kuolemanriskinsä oli 31,8 % pienempi verrattuna lapatinibia ja kapesitabiinia saaneisiin potilaisiin. Lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmällä hoitoa saaneiden potilaiden elossaoloajan mediaani oli 25,1 kuukautta verrattuna 30,9 kuukauteen trastutsumabiemtansiinihoitoa saaneilla potilailla. Tutkimus TDM4370g/BO21977 jatkuu edelleen.

12.5.3 VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät seikat, joita ei tunneta

Potilaiden todettiin EMILIA-tutkimuksessa hyötynneen Kadcy-la-hoidosta potilaan iästä, rodusta, taudin vaikeusasteesta tai aiemmasta hoidosta riippumatta. 75-vuotiaat ja vanhemmat potilaat näyttivät hyötynneen enemmän lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmällä annetusta hoidosta kuin Kadcy-la-hoidosta, mutta varmoja johtopäätöksiä ei voitu tehdä potilaiden vähäisen määrän vuoksi.

12.5.4 VI.2.4 Yhteenveto turvallisuuteen liittyvistä seikoista

Taulukko 91 Yhteenveto turvallisuuteen liittyvistä seikoista

Riski	Tiedossa	Ennaltaehkäistävyys
Tärkeät tunnistetut riskit		
Keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus/aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä)	Interstitiaalinen keuhkosairaus/aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä on keuhkokudoksen tulehdus, josta aiheutuu hengitysvaikeuksia, kuten hengenahdistusta (joko levossa tai normaalien toimintojen yhteydessä), yskää tai yskänpuuskaa, joihin liittyy kuivaa yskää. Tällaisten tulehdusten riskitekijöitä ovat mm. aiemmat keuhkosairaudet, sädehoito tai solunsalpaajahoido. Kliinisissä tutkimuksissa noin 1 %:lla potilaista esiintyi tällaisia tapahtumia Kadcyli TM -hoidon jälkeen, ja yksi potilas kuoli tällaisen tapahtuman seurauksena.	Menetelmiä keuhkoihin kohdistuvien haittojen estämiseksi ei tunneta. Keuhkosairautta sairastavilla potilailla tai potilailla, joilla on laaja keuhkoihin levinnyt kasvain, ja ennestään keuhkovaurio, saattaa olla suurempi vaikea-asteisten keuhkoreaktioiden riski. Lääkäreitä varoitetaan Kadcyli TM -valmisteen tuotetiedoissa siitä, että Kadcyli TM -hoitoa saavilla potilailla saattaa esiintyä vakavia keuhkosairauksia. Lääkäreitä kehoitetaan lopettamaan potilaan Kadcyli TM -hoito, jos potilaalla on interstitiaalinen keuhkosairaus tai keuhkotulehdus.
Maksavaurio (maksatoksisuus)	Tämä riski viittaa tulehduksesta tai maksasolujen vaurioitumisesta aiheutuviin maksan toimintahäiriöihin, mikä vaikuttaa siihen, miten hyvin maksa toimii. Tulehtuneet tai vaurioituneet maksasolut saattavat päästää tavanomaista enemmän tiettyjä aineita (maksaehtymä) verenkiertoon. Tämä voidaan mitata määrittämällä maksaehtymä verinäytteestä. Maksaehtymipitoisuus suurenee useimmissa tapauksissa hieman lyhyeksi aikaa Kadcyli TM -hoidon aikana eikä siitä aiheudu mitään oireita. Vaikea-asteisia maksavaurioita voi esiintyä harvoissa tapauksissa, ja oireita voivat silloin olla keltaisuus (eli ikterus, jolloin iho ja silmänvalkuaiset muuttuvat keltaisiksi). Noin 32 %:lla potilaista esiintyi jonkinasteista maksatoksisuutta, ja 0,8 %:lla tapahtuma oli hengenvaarallinen tai johti kuolemaan. Tällä hetkellä ei voida luotettavasti ennakoita, mitkä potilaat ovat alttiimpia	Menetelmiä maksatoksisuuden estämiseksi ei tunneta. Kadcyli TM -valmisteen maksatoksisia vaikutuksia voidaan kuitenkin vähentää pienentämällä annosta tai siirtämällä annoksen antoajankohtaa myöhemmäksi. Lääkäreitä varoitetaan Kadcyli TM -valmisteen tuotetiedoissa siitä, että Kadcyli TM -hoitoa saavilla potilailla saattaa esiintyä maksan toimintahäiriöitä. Heitä kehoitetaan tutkimaan potilaan maksaehtymipitoisuus verinäytteestä ennen Kadcyli TM -hoidon aloittamista ja ennen jokaista infuusiokertaa. Jos potilaalta otettu verinäyte osoittaa maksaehtymipitoisuuden olevan liian korkea, Kadcyli TM -annosta suositellaan pienentämään ja hoito keskeyttämään tai lopettamaan kokonaan.

Riski	Tiedossa	Ennaltaehkäistävyys
	trastutsumabiemtansiinin maksatoksisuudelle, mutta iän ja perimän tiedetään olevan riskitekijöitä.	
Kyhmyjen muodostuminen maksasoluihin (nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia)	Tämä sairaus on Kadcyli TM -hoitoa saavilla potilailla harvoin esiintyvä maksan poikkeavuus, josta aiheutuu ajan mittaan oireina mm. vatsan turvotuksen tunnetta tai vatsan turpoaminen nesteiden kertymisen seurauksena tai verenvuotoa ruokatorven tai peräsuolen vaurioituneista verisuonista. Nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia saattaa kehittyä potilaan perussairautena sairastaman autoimmuunitaudin, tulehdussairauden tai syövän seurauksena tai tuntemattomasta syystä. Ainoa luotettava tapa todeta nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia on maksakudoksen tutkimus, mikä tehdään tavallisesti työntämällä neula vatsan ihon läpi maksaan. Kaikissa Kadcyli TM -valmisteella tehdyissä mitä tahansa syöpätyyppejä koskevissa tutkimuksissa viidellä potilaalla on varmistettu nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia.	Menetelmiä nodulaarisen regeneratiivisen hyperplasian estämiseksi ei tunneta. Lääkäreille on kerrottu, että nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia pitää ottaa huomioon kaikilla potilailla, joilla esiintyy oireena maksan verisuonten verenpaineen nousua, mutta maksaentsyymipitoisuus (transaminaasipitoisuus) on normaali eikä potilaalla ole loppuvaiheen maksasairauden (kirroosin) oireita. Jos nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia todetaan, Kadcyli TM -hoito pitää lopettaa.
Sydänlihaksen heikkous (vasemman sydänkammion toimintahäiriö)	Sydänlihaksen heikkouden riski viittaa verenkiertohäiriöihin. Se voi vaikeasteisissa tapauksissa aiheuttaa hengenahdistusta myös levossa, rintakipua, nilkkojen ja käsivarsien turpoamista sekä tuntemuksia nopeasta tai epäsäännöllisestä sydämen sykkeestä. HER2-reseptoriin vaikuttavien lääkkeiden tiedetään olevan yhteydessä vasemman sydänkammion toimintahäiriöihin. Muita riskitekijöitä ovat aiempi taksaaneja tai antrasykliinejä sisältävä solunsalpaajahoido, yli 50 vuoden ikä, hoitoa vaativa verenpainetauti ja heikko sydämen toiminta. Enintään yhdellä Kadcyli TM -hoitoa saavalla potilaalla 10:stä saattaa esiintyä jonkinasteisia sydämen toimintahäiriöitä. Kliinisissä Kadcyli TM -valmisteella tehdyissä tutkimuksissa	Lääkäreitä varoitetaan Kadcyli TM -valmisteen tuotetiedoissa siitä, että Kadcyli TM -hoitoa saavilla potilailla saattaa esiintyä sydänlihaksen heikkoutta. Heitä on kehoitettu tekemään potilaalle sydänlihaksen kuntoa selvittävä tutkimus ennen Kadcyli TM -hoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana. Jos sydänlihaksen tutkimus osoittaa, ettei potilaan sydän toimi normaalisti, Kadcyli TM -hoito suositellaan keskeyttämään tai lopettamaan kokonaan.

Riski	Tiedossa	Ennaltaehkäistävyys
	19 potilaalla 882 potilaasta esiintyi tällaisia tapahtumia (noin 2,2 %:lla).	
Reaktio Kadcyli-infuusioon (infuusioon liittyvä reaktio)	Kadcyli™ saattaa aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita. Tällaisten reaktioiden oireita saattaa esiintyä sinä aikana, kun Kadcyli™-valmistetta annetaan [infusiona] laskimoon tai myöhemmin lääkkeenantopäivänä. Tällaisen reaktion oireita voivat olla kasvojen ja kaulan punoitus, vilunväristykset, kuume, hengitysvaikeudet, matala verenpaine, nopea sydämen syke, kasvojen tai kielen äkillinen turpoaminen tai nielemisvaikeudet.	Lääkäreitä varoitetaan Kadcyli™-valmisteen tuotetiedoissa siitä, että potilailla saattaa esiintyä vaikea-asteisia infuusioon liittyviä reaktioita. Tuotetiedoissa neuvotaan myös, millaisissa tilanteissa Kadcyli™-hoito pitää keskeyttää tai lopettaa allergisen reaktion vuoksi.
Allergiset reaktiot Kadcyli-valmisteelle	Kadcyli™ voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Tällaisten reaktioiden oireita saattaa esiintyä sinä aikana, kun Kadcyli™-valmistetta annetaan [infusiona] laskimoon tai myöhemmin lääkkeenantopäivänä. Tällaisen reaktion oireita voivat olla kasvojen ja kaulan punoitus, vilunväristykset, kuume, hengitysvaikeudet, matala verenpaine, nopea sydämen syke, kasvojen tai kielen äkillinen turpoaminen tai nielemisvaikeudet.	Lääkäreitä varoitetaan Kadcyli™-valmisteen tuotetiedoissa siitä, että potilailla saattaa esiintyä vaikea-asteisia allergisia reaktioita. Tuotetiedoissa neuvotaan myös, millaisissa tilanteissa Kadcyli™-hoito pitää keskeyttää tai lopettaa allergisen reaktion vuoksi.

Riski	Tiedossa	Ennaltaehkäistävyys
Pienentynyt verihiutalemäärä (trombosytopenia)	Tämä riski viittaa poikkeavan pieneen verihiutalemäärään veressä. Verihiutaleet osallistuvat veren hyytymiseen. Jos potilaalla on verihiutaleiden vähyyttä (trombosytopenia), hänellä saattaa esiintyä odottamatonta verenvuotoa (esimerkiksi limakalvoista, kuten verenvuotoa suusta, tai nenäverenvuotoa) tai verenvuoto voi kestää tavanomaista pidempään. Riskitekijöitä ovat sädehoito sekä tiettyntyyppiset solunsalpaajahoidot. Noin 31 %:lle Kadcyli TM -hoitoa saaneista potilaista kehittyi trombosytopeniaa. Verihiutalemäärän vaikea-asteiseen vähenemiseen ei liittynyt vaikeampiasteista verenvuotoa.	Lääkäreitä varoitetaan Kadcyli TM -valmisteen tuotetiedoissa siitä, että potilaiden verihiutalemäärä saattaa vähentyä. Lääkäreitä kehoitetaan tarkistamaan potilaan verikoetulokset ennen kutakin Kadcyli TM -annosta. Jos potilaan verihiutalemäärä vähenee alle tietyn määrän, Kadcyli TM -annosta suositellaan pienentämään tai keskeyttämään hoito, eikä hoitoa saa jatkaa ennen kuin verihiutalemäärä on kohenee.
Käsien ja jalkaterien hermovauriot (perifeerinen neuropatia)	Perifeerinen neuropatia on erään tyyppinen käsien ja jalkaterien hermovaurio. Hermovaurio vaihtelee lievästä pistelystä ja tuntoaistin muutoksista vaikeimmissa tapauksissa esiintyvään korjautumattomaan, toimintakykyä heikentävään vaurioon. Varhaisvaiheen oireet häviävät tai lievenevät tavallisesti annosta muuttamalla tai lopettamalla hoito. Riskitekijöihin kuuluu solunsalpaajahoidot. Kahdellasadallaneljäkymmenellä potilaalla (noin 27 %:lla Kadcyli TM -hoitoa kliinisessä tutkimuksessa saaneen potilasjoukon potilaista) esiintyi jonkinasteista perifeeristä neuropatiaa.	Lääkäreille kerrotaan Kadcyli TM -valmisteen tuotetiedoissa, että jos potilaalla on merkittävää perifeeristä neuropatiaa, Kadcyli TM -hoito pitää lopettaa tilapäisesti tai annosta pienentää siihen saakka, kunnes oireet häviävät tai lievenevät. Potilaiden pitää olla jatkuvassa kliinisessä seurannassa, jotta neurotoksisuuden oireet/löydökset voidaan havaita.

Taulukko 92 Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Tiedossa (sekä syy, miksi katsotaan mahdolliseksi riskiksi)
Raskaudenaikainen käyttö	Kadcyla™-valmisteella ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia, joissa olisi ollut mukana raskaana olevia naisia. Trastutsumabi, joka on Kadcyla™-valmisteen aineosa, voi vahingoittaa sikiötä tai aiheuttaa sikiön kuoleman. Eläinkokeissa Kadcyla™-valmisteen toisen aineosan, DM1:n, tyyppisten lääkkeiden osoitettiin voivan aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia ja/tai sikiön kuoleman. Kadcyla™-valmistetta ei saa antaa raskaana oleville naisille. Jos nainen tulee raskaaksi, hänen on otettava viipymättä yhteyttä lääkäriin ja hänelle on kerrottava sikiön vahingoittumisen mahdollisuudesta. Jos raskaana olevalle naiselle annetaan Kadcyla™-hoitoa, potilas suositellaan ottamaan lääkäritiimin tarkkaan seurantaan.
Hedelmällisyyden heikkeneminen	Hedelmättömyys on yleistä syövästä selviytyneillä aikuisilla, ja se liittyy sädehoitoon ja solunsalpaajahoitoon. Amenorreaa (naisen kuukautisten loppuminen) on havaittu kliinisessä tutkimuksessa Kadcyla™-hoitoa saaneessa potilasjoukossa yhdellä potilaalla 882:sta.
Lääkitysvirheet	Kliinisissä tutkimuksissa kuusi potilasta on saanut vahingossa hoitoa väärällä lääkkeellä, joko Kadcyla™-, HERCEPTIN- tai PERJETA-valmisteella. Kadcyla™-valmisteen kaupallinen (ei tutkimuslääke) pakkaus on suunniteltu erottumaan selkeästi HERCEPTIN (trastutsumabi) -valmisteen pakkauksesta. Kadcyla™-valmisteen kahden vahvuuden pakkauksissa on lisäksi erilaiset väritunnisteet, jotta voidaan välttää tilanteet, joissa potilas saattaa vahingossa saada väärää lääkettä tai väärän annoksen. Terveystieteiden ammattilaiset saavat myös opasmateriaalin, jossa kerrotaan, miksi oikean lääkkeen antamisen varmistaminen on tärkeää.

Taulukko 93 Tärkeät puuttuvat tiedot

Riski	Tiedossa
Käyttö potilaille, joilla on ennestään maksavaurio (käyttö maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille)	Kadcyla™-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla on havaittu vakavia maksan ja sapen toimintahäiriöitä. Kadcyla™-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on jo ennestään maksavaurio. Yhdessäkin Kadcyla™-tutkimuksessa ei ole ollut mukana maksavauriopotilaita, mutta parhaillaan meneillään oleva tutkimus BO25499 tehdään potilailla, joilla on lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (ks. tämän tutkimuksen tiedot taulukosta 63 ja taulukosta 64).
Käyttö potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisvaurio (käyttö vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille)	Kadcyla™-valmistetta on tutkittu potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisvaurio. Tulokset näistä tutkimuksista osoittavat, että jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisvaurio, Kadcyla poistuu elimistöstä samalla tavoin kuin muillakin potilasryhmillä. Tämän potilasryhmän aloitusannosta ei siten tarvitse muuttaa. Kadcyla™-hoidosta potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisvaurio, ei ole tietoja eikä tälle potilasryhmälle voida siten antaa annossuosituksia.
Käyttö potilaille, joilla on sydämen vajaatoimintaa (käyttö potilaille, joiden vasemman kammion ejektiofraktio [left ventricular ejection fraction, LVEF] on alle 50 %)	Kadcyla™-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, joiden sydän ei toimi kunnolla.
Käyttö iäkkäille, 75-vuotiaille tai vanhemmille, potilaille	Tiedot ovat riittämättömiä Kadcyla™-valmisteen turvallisuuden ja tehon varmistamiseksi 75-vuotiaille ja vanhemmille potilaille. 65-vuotiaiden tai vanhempien potilaiden Kadcyla™-annosta ei tarvitse muuttaa.
Käyttö raskaana oleville naisille	Kadcyla™-valmisteella ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia raskaana olevilla naisilla. Trastutsumabi, joka on Kadcyla™-valmisteen aineosa, voi vahingoittaa sikiötä tai aiheuttaa sikiön kuoleman. Eläinkokeissa Kadcyla™-valmisteen toisen aineosan DM1:n, tyypisten lääkkeiden osoitettiin voivan aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia ja/tai sikiön kuoleman. Kadcyla™-valmistetta ei saa antaa raskaana oleville naisille. Jos nainen tulee raskaaksi, hänen on otettava viipymättä yhteyttä lääkäriin ja hänelle on kerrottava sikiön vahingoittumisen mahdollisuudesta. Jos raskaana olevalle naiselle annetaan Kadcyla™-hoitoa, potilas suositellaan ottamaan lääkäritiimin tarkkaan seurantaan. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä Kadcyla-hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen Kadcyla-annoksen jälkeen. Miespotilaiden tai heidän naispuolisten kumppaneidensa pitää myös käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä.
Käyttö imettäville naisille	Ei tiedetä, erittyykö Kadcyla™ ihmisen rintamaitoon. Naisten pitää lopettaa imettäminen ennen Kadcyla™-hoidon aloittamista, koska monien lääkevalmisteiden tiedetään erittyvän rintamaitoon ja voivan aiheuttaa rintamaidolla imetetylle lapselle vakavia ongelmia. Imettäminen voidaan aloittaa 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisen jälkeen.

Riski	Tiedossa
Käyttö miespotilaille	Huomattava valtaosa kliinisissä tutkimuksissa mukana olleista potilaista oli naisia eikä vielä ole ollut mahdollista tutkia, onko Kadcyli TM -valmisteen jakautumisessa ja eliminaatiossa eroja miesten ja naisten elimistössä.
Vasta-aineiden kehittymisen mahdollisuus Kadcyli TM -valmisteelle	Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että joillekin potilaille muodostuu vasta-aineita Kadcyli TM -valmisteelle. Tällaiset vasta-aineet voivat heikentää hoidon tehoa. Tiedot tämän turvallisuutta koskevan huolenaiheen selvittämiseksi täysin ovat tällä hetkellä kuitenkin riittämättömät.
Potilaan hoito, jos syöpää ei kyetä luotettavasti toteamaan HER2-positiiviseksi	Kliinisissä tutkimuksissa kaikkien potilaiden syöpä oli todettu luotettavilla testeillä HER2-positiiviseksi. Muiden syöpäpotilaiden hoitoa ei ole tutkittu.
Sydämen toimintahäiriöiden esiintyvyys ja tyyppi Herceptin- tai Perjeta-hoitoa aiemmin saaneilla potilailla	Tähän lääkeluokkaan kuuluvien lääkkeiden tiedetään voivan vaurioittaa sydäntä. Potilaat, joilla oli sydämen toimintahäiriöitä, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista heidän turvallisuutensa vuoksi. Tiedot sydämeen kohdistuneista haittavaikutuksista tutkitaan niiden potilaiden osalta, jotka ovat saaneet aiemmin Herceptin- tai Perjeta-hoitoa.

12.5.5 VI.2.5 Yhteenveto lisätoimenpiteistä turvallisuuteen liittyvien riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, josta lääkärit, apteekkihenkilökunta ja muut terveydenhuollon ammattilaiset saavat tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Siitä on laadittu lyhennetty versio, pakkausseloste, maallikolle ymmärrettävällä kielellä. Näissä asiakirjoissa esitetyt toimenpiteet ovat rutiiniluonteisia toimenpiteitä riskien minimoimiseksi.

Kadcylan valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Kadcylan Euroopan julkisen arviointiraportin (EPAR) sivulta.

Tämän lääkkeen turvalliseen ja tehokkaaseen käyttöön liittyy erityisehtoja ja rajoituksia (lisätoimenpiteitä riskien minimoimiseksi). Kattavat tiedot näistä ehdoista ja opasmateriaalin keskeisistä osista on tuotetietojen liitteessä II, joka on julkaistu Kadcylan Euroopan julkisen arviointiraportin (EPAR) sivulla. Näiden toteuttaminen kussakin maassa riippuu kuitenkin valmistajan ja kansallisen viranomaisen välisestä sopimuksesta.

Tällaisia lisätoimenpiteitä seuraavien riskien minimoimiseksi ovat:

Lääkitysvirheet

Opasmateriaali terveydenhuollon ammattilaisille
Tavoitteet ja perusteet
Kadcylan (trastutsumabiemtansiini) ja Herceptinin [®] (trastutsumabi) välisiin lääkitysvirheisiin liittyvän mahdollisen riskin selittäminen ja näiden kahden valmisteen pakkausten, käyttökuntoon saattamisen ja annon välisistä eroista tiedottaminen terveydenhuollon ammattilaisille.
Tämän terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun opasmateriaalin pitää sisältää
<ul style="list-style-type: none">• Kadcylan ja Herceptinin välisistä eroista sekä Kadcylan ja Herceptinin pakkausten eroista kertovan esitteen, jotta terveydenhuollon ammattilaiset voivat välttää lääkitysvirheet Kadcylan ja Herceptinin välillä• valmisteyhteenvedon.

12.5.6 VI.2.6 Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kehityssuunnitelma

Taulukko 94 Luettelo myyntiluvan myöntämisen jälkeisen kehityssuunnitelman tutkimuksista

Tutkimus/toimenpide Tyyppi, nimi ja luokka (1–3)	Tavoitteet	Selvitettävät turvallisuutta koskevat huolenaiheet	Status (suunniteltu / aloitettu)	Väli- tai loppuraportin toimittamisen päivämäärä (suunniteltu tai toteutunut)
BO25499 Vaiheen I, avoin, rinnakkaisryhmillä toteutettu trastutsumabiehmansiiinin farmakokinetiikkaa selvittävä tutkimus HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, joiden maksan toiminta on normaali tai heikentynyt	<p><u>Ensisijainen</u> Arvioida trastutsumabiehmansiiinin ja olennaisten kataboliittien farmakokinetiikkaa infuusiona laskimoon kerran kolmessa viikossa annetun annoksen 3,6 mg/kg jälkeen HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, joilla on lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa.</p> <p><u>Toissijainen</u> Tutkia trastutsumabiehmansiiinin turvallisuutta ja siedettävyyttä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja verrata näitä tuloksia potilaisiin, joiden maksan toiminta on normaali.</p> <p><u>Eksploratiivinen</u> Tutkia trastutsumabiehmansiiinin tehoa HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, joilla on lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maksatoksisuus • Nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia • Vaikea maksatoksisuus (lääkkeestä aiheutunut vaikea-asteinen maksavaurio [Hy's Law -tapaukset]) • Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille 	Tutkimus parhaillaan käynnissä	<ul style="list-style-type: none"> • Ensisijainen analyysi Q2 2014 • Kliinisen tutkimuksen ensisijainen raportti (CSR) Q3 2014 • Seuranta-analyysi Q3 2014 • Kliinisen tutkimuksen seurantaraportti Q2 2015

Tutkimus/toimenpide Tyyppi, nimi ja luokka (1-3)	Tavoitteet	Selvitettävät turvallisuutta koskevat huolenaiheet	Status (suunniteltu / aloitettu)	Väli- tai loppuraportin toimittamisen päivämäärä (suunniteltu tai toteutunut)
TDM4874g/BO22857 Kansainvälinen, vaiheen II monikeskustutkimus adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitona peräkkäin annettujen trastutsumabieamtansiinin ja antrasykliinipohjaisen solunsalpaajahoidon kliinisen turvallisuuden ja toteutettavuuden arvioimiseksi varhaisvaiheen HER2-positiivista rintasyöpää sairastavilla potilailla	<u>Ensisijainen</u> <ul style="list-style-type: none"> Arvioida ennalta määriteltyjen sydäntapahtumien esiintyvyyttä, kun trastutsumabieamtansiinihoito on aloitettu antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen Arvioida trastutsumabieamtansiinin turvallisuusprofiilia <u>Toissijainen</u> <ul style="list-style-type: none"> Arvioida trastutsumabieamtansiinihoidon ja samanaikaisen sädehoidon turvallisuutta ja toteutettavuutta Arvioida trastutsumabieamtansiinihoidon suunnitellun keston (enintään 17 hoitosykliä) toteutettavuutta Arvioida trastutsumabieamtansiinia sisältävää neoadjuvanttihoitoa saaneiden potilaiden patologista kokonaisvastetta (pCR) Arvioida trastutsumabieamtansiinihoidon tehoa adjuvanttihoitona HER-2/neu:ta yli-ilmentävää/amplifioivaa varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla, kun teho mitataan 	Vasemman kammion toimintahäiriö	Tutkimus parhaillaan käynnissä	<ul style="list-style-type: none"> Tutkimus päättyy kesäkuussa 2013 Loppuraportti toukokuussa 2014

Tutkimus/toimenpide Tyyppi, nimi ja luokka (1-3)	Tavoitteet	Selvitettävät turvallisuutta koskevat huolenaiheet	Status (suunniteltu / aloitettu)	Väli- tai loppuraportin toimittamisen päivämäärä (suunniteltu tai toteutunut)
	<p>taudin etenemisvapaana aikana (disease-free survival, DFS) 12 kuukauden hoidon jälkeen kaikilla potilailla, jotka ovat saaneet tutkimussuunnitelman mukaista hoitoa (trastutsumabiehmansiini tai AC/FEC eli doksorubisiini/syklofosfamidi / fluorourasiili/epirubisiini/ syklofosfamidi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arvioida trastutsumabiehmansiinin tehoa neoadjuvanttina taudin etenemisvapaana aikana mitattuna kaikilla potilailla, jotka saivat tutkimussuunnitelman mukaista hoitoa (trastutsumabiehmansiinia, minkä jälkeen AC/FEC-hoitoa) ja joiden syöpä leikattiin. Taudin etenemisvapaa aika 12 kuukauden hoidon jälkeen lasketaan lisäksi erikseen potilaille, jotka saavuttavat pCR:n ja potilaille, jotka eivät saavuta pCR:ää. <p><u>Eksploratiivinen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tutkia biologiset merkkiaineet (proBNP [aivojen natriureettinen peptidi], BNP, troponiini I) sydäntoksisuutta ennustavina merkkiaineina <p>Neoadjuvanttihoitoa saavilla potilailla: (valinnainen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastutsumabiehmansiinin tehon korrelaatio 			

Tutkimus/toimenpide Tyyppi, nimi ja luokka (1–3)	Tavoitteet	Selvitettävät turvallisuutta koskevat huolenaiheet	Status (suunniteltu / aloitettu)	Väli- tai loppuraportin toimittamisen päivämäärä (suunniteltu tai toteutunut)
	patologisella vasteella mitattuna) kasvainkudosten merkkiaineiden kanssa			
H4621g (MoTHER) Raskautta ja raskauden tulosta koskeva havainnointitutkimus raskauden aikana tai 6 kuukauden kuluessa ennen hedelmöitymistä Herceptin-hoitoa tai Perjeta- ja Herceptin- yhdistelmähoitoa saaneilla rintasyöpää sairastavilla naisilla	Ensisijaisia tavoitteita ovat kuvata raskauden haitalliset komplikaatiot, kuten <ul style="list-style-type: none"> • lapsiveden niukkuus • raskauden tulos, kuten elävän lapsen synnytys, kuolleen lapsen synnytys ja keskenmeno • seuraukset sikiölle / imeväiselle, kuten vakavat epämuodostumat, epämuodostumat ja häiriöt sekä sikiön tai imeväisen toiminnalliset vajavuudet • rintasyöpää sairastavien naisten lapsilla trastusumabihoidon (joko yhdistelmänä solunsalpaajien kanssa tai ainoana lääkevalmisteena käytettynä), pertusumabin ja trastusumabin yhdistelmähoidon tai trastusumabiemtansiinihoidon jälkeen, kun hoitoa on annettu raskauden aikana tai 6 kuukauden kuluessa ennen hedelmöitymisen tapahtumista. 	Sikiön vahingoittuminen Raskauden aikainen käyttö	Käynnissä	<ul style="list-style-type: none"> • Tutkimussuunnitelman muutos trastusumabiemtansiinin mukaan ottamiseksi, toukokuu 2013 • Vuosittaiset väliraportit toukokuusta 2014 toukokuuhun 2022 • Tutkimus päättyy toukokuussa 2023 • Loppuraportti toukokuussa 2024
TDM4370g/BO21977 (EMILIA)	<u>Ensisijaiset tavoitteet:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Verrata T-DM1:n tehoa kapesitabiinin ja lapatinibin yhdistelmän tehoon potilailla, joilla on HER2-positiivinen, leikkaushoitoon soveltumaton, paikallisesti 	Turvallisuus iäkkäille potilaille	Käynnissä	<ul style="list-style-type: none"> • Tutkimus päättyy toukokuussa 2014 • Kliininen tutkimusraportti marraskuussa

Tutkimus/toimenpide Tyyppi, nimi ja luokka (1-3)	Tavoitteet	Selvitettävät turvallisuutta koskevat huolenaiheet	Status (suunniteltu / aloitettu)	Väli- tai loppuraportin toimittamisen päivämäärä (suunniteltu tai toteutunut)
	<p>edennyt rintasyöpä tai metastasoitunut rintasyöpä kasvaimen riippumattomaan arvioon perustuvalla taudin etenemisvapaalla ajalla mitattuna</p> <ul style="list-style-type: none"> Verrata T-DM1:n tehoa ja kapesitabiinin ja lapatinibin yhdistelmän tehoon potilailla, joilla on HER2-positiivinen, leikkaushoitoon soveltumaton, paikallisesti edennyt rintasyöpä tai metastasoitunut rintasyöpä kokonaiselossaololla (overall survival, OS) mitattuna ja arvioida määriteltyjen ajankohtien (1 vuoden ja 2 vuoden) elossaololukuja kussakin hoitoryhmässä siten kuin se on tarkoituksenmukaista Arvioida T-DM1:n turvallisuutta suhteessa kapesitabiinin ja lapatinibin yhdistelmän turvallisuuteen 			2014
TDM4788g/BO22589 (MARIANNE)	<p><u>Ensisijaiset tavoitteet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Verrata T-DM1:n ja pertutsumabin yhdistelmän ja/tai T-DM1:n ja pertutsumabin/lumelääkkeen yhdistelmän tehoa trastutsumabin ja dosetakselin/paklitakselin yhdistelmän tehoon potilailla, joilla on HER2-positiivinen etenevä tai uusiutunut paikallisesti edennyt rintasyöpä tai aiemmin hoitamaton metastasoitunut rintasyöpä 	<p>Vasemman kammion toimintahäiriö</p> <p>Turvallisuus iäkkäille potilaille</p> <p>Vasta-aineiden muodostuminen</p>	Käynnissä	<ul style="list-style-type: none"> Ensisijainen analyysi Q3 2014 Kliinisen tutkimuksen ensisijainen raportti (CSR) Q1 2015 Tutkimus päättyy huhtikuussa 2016 Loppuraportti huhtikuussa 2017

Tutkimus/toimenpide Tyyppi, nimi ja luokka (1-3)	Tavoitteet	Selvitettävät turvallisuutta koskevat huolenaiheet	Status (suunniteltu / aloitettu)	Väli- tai loppuraportin toimittamisen päivämäärä (suunniteltu tai toteutunut)
	riippumattoman arviointitoimikunnan (Independent review facility, IRF) kasvaimesta tekemän arvion perusteella. <ul style="list-style-type: none"> • Verrata T-DM1:n ja pertutsumabin yhdistelmän sekä T-DM1:n ja pertutsumabin/lumelääkkeen yhdistelmän turvallisuutta trastutsumabin ja dosetakselin tai paklitakselin yhdistelmän turvallisuuteen edellä mainitussa potilasjoukossa. • Laatia <i>post-hoc</i>-analyysi niiden potilaiden turvallisuustiedoista, jotka olivat aiemmin altistuneet trastutsumabille. 			
TDM4997g/BO25734 (TH3RESA)	Arvioida trastutsumabiemtansiinin ja lääkärin valitseman hoidon tehoa HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, joiden tauti on edennyt vähintään kahden HER2-kohdennetun hoidon jälkeen, mukaan lukien trastutsumabi ja lapatinibi, kun potilaan tauti on metastasoitunut tai leikkaushoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt/uusiutunut ja kun tehoa mitattiin taudin etenemisvapaalla ajalla ja kokonaiselossaololla.	Vasemman kammion toimintahäiriö Turvallisuus iäkkäille potilaille	Käynnissä	<ul style="list-style-type: none"> • Ensisijainen analyysi kesäkuussa 2013 • Kliinisen tutkimuksen ensisijainen raportti heinäkuussa 2014 • Loppuanalyysi elokuussa 2015 • Kliinisen tutkimuksen loppuraportti elokuussa 2016

Tutkimus/toimenpide Tyyppi, nimi ja luokka (1-3)	Tavoitteet	Selvitettävät turvallisuutta koskevat huolenaiheet	Status (suunniteltu / aloitettu)	Väli- tai loppuraportin toimittamisen päivämäärä (suunniteltu tai toteutunut)
MO28231 (KAMILLA)	<p><u>Ensisijainen tavoite</u></p> <p>Arvioida trastutsumabiehmansinin turvallisuutta ja siedettävyyttä.</p> <p><u>Toissijaiset tavoitteet</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taudin etenemisvapaa aika (Progression Free Survival, PFS) • Kokonaiselossaolo (Overall survival, OS) • Kokonaisvasteluku (Overall response rate, ORR) • Kliinistä hyötyä osoittava luku (Clinical Benefit Rate, CBR) • Vasteen kesto aika (Duration of Response, DoR) • Aika vasteeseen (Time to Response, TTR) <p>Farmakoekonomisen hoitotuloksen tavoite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terveystuonon resurssien käyttö 	<p>Vasemman kammion toimintahäiriö</p> <p>Turvallisuus iäkkäille potilaille</p> <p>Validoimattoman HER2-testin käyttö</p>	Suunniteltu	<ul style="list-style-type: none"> • Loppuanalyysi Q4 2016 • Kliinisen tutkimuksen loppuraportti Q4 2017

Tutkimus/toimenpide Tyyppi, nimi ja luokka (1–3)	Tavoitteet	Selvitettävät turvallisuutta koskevat huolenaiheet	Status (suunniteltu / aloitettu)	Väli- tai loppuraportin toimittamisen päivämäärä (suunniteltu tai toteutunut)
BO27938 (KATHERINE)	<p>Tavoitteet</p> <ul style="list-style-type: none"> Verrata invasiivisen taudin etenemisvapaata aikaa potilailla, joilla on jäänteitä invasiivisesta rintasyövästä ennen leikkausta annetun solunsalpaajahoidon ja HER2-kohdennetun hoidon, trastutsumabi mukaan lukien, jälkeen, minkä jälkeen potilas leikattiin. Vertailu kahden hoitoryhmän välillä. Tämän tutkimuksen toissijainen tehon tavoite on: Verrata sydämeen liittyvää turvallisuutta kahden hoitoryhmän välillä 	<p>Vasemman kammion toimintahäiriö</p> <p>Turvallisuus iäkkäillä potilailla</p> <p>Vasta-aineiden muodostuminen</p>	Käynnissä	<ul style="list-style-type: none"> Tutkimus käynnistyy huhtikuussa 2013 Ensisijainen analyysi Q3 2018 Kliinisen tutkimuksen ensisijainen raportti Q4 2018 Loppuanalyysi Q2 2023 Kliinisen tutkimuksen loppuanalyysi Q3 2023
BO28407 (KAITLIN, suunniteltu)	<p><u>Varhaisvaiheen rintasyöpä – adjuvantti</u></p> <p>Ei vielä päätetty</p>	<p>Vasemman kammion toimintahäiriö</p> <p>Turvallisuus iäkkäillä potilailla</p> <p>Vasta-aineiden muodostuminen</p>	Suunniteltu	<ul style="list-style-type: none"> Ei vielä päätetty
BO28408 (KRISTINE, suunniteltu)	<p><u>Varhaisvaiheen rintasyöpä – neoadjuvantti</u></p> <p>Ei vielä päätetty</p>	<p>Vasemman kammion toimintahäiriö</p> <p>Turvallisuus iäkkäillä potilailla</p> <p>Vasta-aineiden muodostuminen</p>	Suunniteltu	<ul style="list-style-type: none"> Ei vielä päätetty

Tutkimus/toimenpide Tyyppi, nimi ja luokka (1-3)	Tavoitteet	Selvitettävät turvallisuutta koskevat huolenaiheet	Status (suunniteltu / aloitettu)	Väli- tai loppuraportin toimittamisen päivämäärä (suunniteltu tai toteutunut)
YO28405	<u>Ensisijaiset tavoitteet:</u> <ul style="list-style-type: none"> Verrata trastutsumabiehmansiinin ja trastutsumabin ja dosetaksin yhdistelmän tehoa potilailla, joilla on HER2-positiivinen, etenevä tai uusiutunut, leikkaushoitoon soveltumaton, paikallisesti edennyt ja/tai metastasoitunut rintasyöpä ja jotka eivät ole aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa tai HER2-kohdennettua hoitoa metastasoituneen rintasyövän hoitoon. Verrata trastutsumabiehmansiinin turvallisuutta ja trastutsumabin ja dosetaksin yhdistelmän turvallisuuteen 	Turvallisuus iäkkäille potilaille	Suunniteltu	
Korjaavien ja ehkäisevien toimenpiteiden vaikutuksen arviointi	Lääketurvatoiminta	Haittavaikutuksia koskevat signaalit tai muutokset haittavaikutusten ilmaantuvuudessa / vaikeusasteessa	Käynnissä	<ul style="list-style-type: none"> Helmikuu 2014 ja kuukausittaiset päivitykset

12.5.6.1 Myyntiluvan ehtona olevat tutkimukset

Mikään edellä mainituista tutkimuksista ei ole myyntiluvan ehto.

12.5.7 VI.2.7 Yhteenveto riskinhallintasuunnitelmaan tehdyistä muutoksista

Ei sovelleta: riskinhallintasuunnitelmaa ei ole vielä hyväksytty.