

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЛЕКЕНЗА® (АЛЕКТИНІБ)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу (ЛЗ) АЛЕКЕНЗА®. В ПУРі наведена детальна інформація щодо важливих ризиків при застосуванні ЛЗ АЛЕКЕНЗА®, яким чином ці ризики можуть бути мінімізовані, і яким чином можливо отримати більше інформації про ризики та невідому інформацію при застосуванні ЛЗ АЛЕКЕНЗА® (відсутня інформація).

В короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) та в інструкції для медичного застосування для ЛЗ АЛЕКЕНЗА® наведена необхідна інформація для медичних спеціалістів та пацієнтів щодо застосування ЛЗ АЛЕКЕНЗА®.

Це резюме ПУРу для ЛЗ АЛЕКЕНЗА® слід читати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт з оцінки та резюме, що викладено доступною мовою, які є частиною європейського публічного звіту з оцінки (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до чинних версій документів будуть включені в оновлення ПУРу для ЛЗ АЛЕКЕНЗА®.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ

ЛЗ АЛЕКЕНЗА® зареєстрований для лікування (у якості монотерапії) дорослих пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK), які раніше отримували лікування кризотинібом. Крім того, у якості монотерапії ЛЗ АЛЕКЕНЗА® показаний для лікування першої лінії в дорослих пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK). ЛЗ АЛЕКЕНЗА® містить алектиніб як діючу речовину та застосовується перорально.

Детальнішу інформацію про оцінку користі застосування ЛЗ АЛЕКЕНЗА® див. у EPAR для ЛЗ АЛЕКЕНЗА®, у тому числі в резюме, що викладено доступною мовою, яке знаходиться на вебсайті Європейського агентства по лікарським засобам (EMA), на сторінці лікарського засобу.

II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ОПИСУ РИЗИКІВ

Нижче зазначені важливі ризики ЛЗ АЛЕКЕНЗА® та пропонувані дослідження для подальшого вивчення ризиків ЛЗ АЛЕКЕНЗА®.

Заходами по мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи, та поради щодо правильного застосування, наведені в інструкції для медичного застосування та КХЛЗ для медичних спеціалістів та пацієнтів;
- Важливі поради, що вказані на упаковці лікарського засобу;
- Затверджений розмір упаковки – кількість препарату в упаковці, яка вибрана щоб переконатися у тому, що препарат застосований правильно;
- Рецептурний статус препарату – спосіб, яким препарат розповсюджений серед пацієнтів (тобто за рецептом чи без рецепту), що може допомогти мінімізувати його ризики;

Разом ці заходи складають 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 безпечне застосування ЛЗ АЛЕКЕНЗА®, ще не є наявною, вона наведена нижче у розділі «відсутня інформація».

II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливі ризики при застосуванні ЛЗ АЛЕКЕНЗА® – 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 АЛЕКЕНЗА®. 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"> • Інтерстиційне захворювання легень (ІЗЛ)/пневмоніт • Гепатотоксичність • Фотосенсибілізація • Брадикардія • Тяжка міалгія і підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) |
| Важливі потенційні ризики | <ul style="list-style-type: none"> • Ембріофетальна токсичність |

| | |
|---------------------|---|
| Відсутня інформація | <ul style="list-style-type: none"> • Довгострокова безпека |
|---------------------|---|

II. В РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

| Важливі ідентифіковані ризики - Інтерстиційне захворювання легень (ІЗЛ)/пневмоніт | |
|---|---|
| Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом | <p>Може бути проблематично встановити діагноз ІЗЛ і це може бути особливо помітним у пацієнтів з поширеним або метастатичним раком. Респіраторні симптоми ІЗЛ неможливо відрізнити від прогресуючої пухлини або інфекцій нижніх дихальних шляхів, і ці симптоми можуть становити основний диференційний діагноз у цій популяції пацієнтів. Це ще більше ускладнюється труднощами в отриманні гістологічних зразків для підтвердження ІЗЛ, а комп'ютерна томографія може не вказувати на діагноз (Danson зі співавт., 2005).</p> <p>Крім того, променева терапія легень може викликати симптоматичний радіаційний пневмоніт протягом 1-6 місяців після закінчення променевої терапії. Частота радіаційного пневмоніту будь-якого ступеня становила 49% в одноцентровому дослідженні пацієнтів з місцево-поширеним або медично неоперабельним раком легень, причому більшість випадків пневмоніту класифікували як «легкі» (Inoue зі співавт., 2001). Радіаційний пневмоніт легкого та важкого ступеня спостерігався відповідно у 69 (36%) та 25 (13%) пацієнтів у одноцентровому дослідженні пацієнтів з місцево-поширеним або медично неоперабельним раком легень (191 пацієнт, який підлягав оцінюванню), які пройшли опромінення грудної клітини. Тільки тяжкий радіаційний пневмоніт був несприятливим прогностичним фактором. Низький рівень PaO₂ (<80 торр) перед променевою терапією був суттєвим фактором ризику, який є передвісником розвитку важкого радіаційного пневмоніту. Роль кортикостероїдів у радіаційному пневмоніті не може бути точно визначена. Дослідження проводилося в Японії, де спостерігається висока частота повідомлення про ІЗЛ. Аналогічно, Parashar зі співавт., (2011) повідомили, що у зв'язку з хіміотерапією в 52% пацієнтів розвинувся радіаційний пневмоніт ≥ 2 ступеня. За даними авторів, повідомляється, що швидкість розвитку радіаційного пневмоніту у пацієнтів, які отримують остаточну променеву терапію при раку легень, «становить від 5% до 36%, однак, ця частота, ймовірно, недостатня, через неспецифічні симптоми радіаційного пневмоніту, які можуть бути помилково приписані іншому порушенню з боку серцево-судинної або дихальної системи». Два інших дослідження показали, що захворюваність становить 13% (Schallenkamp зі співавт., 2007) та 16% (Kwa зі співавт., 1998). У попередніх епідеміологічних дослідженнях з кількома типами пухлин, за оцінками, у менше 10% пацієнтів, які отримують хіміотерапію,</p> |

| | |
|---------------------------------------|---|
| | <p>розвивається легенева токсичність (Limer, 2004), до яких належать ІЗЛ. Оцінки з епідеміологічних досліджень щодо частоти ІЗЛ при НДКРЛ варіюються від приблизно 1% до 4%, хоча специфічні визначення можуть відрізнятися між дослідженнями (Voltołni зі співавт., 2013). За оцінками двох великих японських досліджень, приблизно у 2,1% -2,4% пацієнтів з НДКРЛ було наявне ІЗЛ або розвинулось ІЗЛ, що негативно позначалося на виживанні (Kudoh зі співавт., 2008; Miyazaki зі співавт., 2009).</p> <p>Багато хіміотерапевтичних препаратів для лікування першої та другої лінії НДКРЛ, такі як гемцитабін і карбоплатин, пов'язані з легеневою токсичністю. Легенева токсичність, викликана гемцитабіном, добре документована з частотою 0-5% і смертністю 20% у тих пацієнтів, у яких розвивається це ускладнення (Barlesi зі співавт., 2004). Серед пацієнтів, які отримували гемцитабін, частота легеневого фіброзу (ступінь невизначений) становила 28,1% у великій американській когорті за участі 72165 пацієнтів з НДКРЛ (включені всі етапи) на основі даних федеральної програми медичної допомоги людям похилого віку «SEER - перебіг, поширеність та наслідки злоякісних новоутворень» (Hardy зі співавт., 2010). У літературі повідомлялося про один випадок тяжкого інтерстиційного захворювання легень, викликаний алектинібом (Yamamoto зі співавт., 2015).</p> |
| <p>Фактори ризику та групи ризику</p> | <p>ІЗЛ вважається клас-специфічним ефектом інгібіторів ALK. Наразі відсутні відомі групи ризику або фактори ризику для ІЗЛ у пацієнтів, які отримували алектиніб, і його розвиток залишається непередбачуваним та ідіосинкратичним.</p> <p>Загалом, фактори, які потенційно можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком ІЗЛ, індукованим лікарським засобом, включають: захворювання легень в анамнезі, променеву терапію, попередню або супутню терапію ліками з відомою легеневою токсичністю (наприклад, деякі антимікробні, протизапальні та серцево-судинні препарати, біопрепарати, хіміотерапевтичні препарати), запальні процеси (наприклад, ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника), старший вік, окислювальний стрес у легеневій тканині, обумовлений реактивними видами кисню, потенційну етнічну приналежність та інше (Schwaiblmair зі співавт., 2012). Нарешті, супутнє злоякісне новоутворення само по собі може збільшити ризик виникнення пневмоніту і стати фактором, що ускладнює оцінку причинно-наслідкового зв'язку, при постановці діагнозу.</p> |
| <p>Заходи з мінімізації ризику</p> | <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p><i>Повідомлення про рутинні заходи:</i></p> |

| | |
|-----------------------------------|---|
| | <p>Розділ 4.2 Короткої характеристики лікарського засобу (КХЛЗ): Спосіб застосування та дози, Особливі групи пацієнтів</p> <p>Розділ 4.4 КХЛЗ: Особливості застосування</p> <p>Розділ 4.8 КХЛЗ: Побічні реакції, Опис окремих побічних реакцій</p> <p>Алектиніб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту</p> <p><i>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</i> Відсутні</p> |
| Додаткові заходи з фармаконагляду | Опитування лікарів щодо застосування алектинібу |

| Важливі ідентифіковані ризики - гепатотоксичність | |
|--|---|
| Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом | <p>В огляді 37 досліджень серед пацієнтів з НДКРЛ, які отримували схеми цисплатину або карбоплатину, частота зареєстрованих порушень функції печінки коливалася від 1% до 5%. Частота більш тяжких пошкоджень функції печінки становила <1%. Аналіз супутніх захворювань за результатами міжнародного дослідження III фази поширеного НДКРЛ, що включав 402 пацієнти, свідчить про захворювання печінки у 9% пацієнтів до включення в дослідження (Gronberg зі співавт., 2010). У пацієнтів із метастазами в печінку можуть спостерігатися аномальні результати функціональної проби печінки.</p> <p>За результатами проміжного аналізу у когорті за участю 121 пацієнта з метастатичним НДКРЛ, які отримували інгібітори ALK (з двох баз даних досліджень Thomson Reuters MarketScan, 2009 - 2013) частота пошкодження функції печінки становила 4,0 на 100 людино-років. Жоден пацієнт не мав пошкодження функції печінки в анамнезі на момент встановлення діагнозу метастатичного НДКРЛ [аналіз внутрішніх даних; дані доступні за запитом].</p> |
| Фактори ризику та групи ризику | Захворювання печінки в анамнезі, включаючи метастази в печінку та супутнє застосування гепатотоксичних препаратів, є факторами ризику гепатотоксичності. |
| Заходи з мінімізації ризику | <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p><i>Повідомлення про рутинні заходи:</i></p> <p>Розділ 4.2 КХЛЗ: Спосіб застосування та дози, Особливі групи пацієнтів</p> <p>Розділ 4.4 КХЛЗ: Особливості застосування</p> <p>Розділ 4.8 КХЛЗ: Побічні реакції, Опис окремих побічних реакцій</p> <p>Алектиніб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту</p> <p><i>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</i> Відсутні</p> |

| | |
|-----------------------------------|---|
| Додаткові заходи з фармаконагляду | Опитування лікарів щодо застосування алектинібу |
|-----------------------------------|---|

| Важливі ідентифіковані ризики - фотосенсибілізація | |
|--|---|
| Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом | Немає жодної опублікованої літератури для опису фонові частоти/поширеності фотосенсибілізації у популяції пацієнтів з раком легень. За результатами проміжного аналізу у когорті за участі майже 20 тисяч пацієнтів з раком легень з кодом для метастатичного раку (з бази даних претензій MarketScan США 2009 - 2013) поширеність діагностики фотосенсибілізації становила 1% [аналіз внутрішніх даних; дані доступні за запитом]. |
| Фактори ризику та групи ризику | Не було виявлено специфічних факторів ризику або груп ризику. |
| Заходи з мінімізації ризику | Рутинні заходи з мінімізації ризиків: <i>Повідомлення про рутинні заходи:</i> Розділ 4.4 КХЛЗ: Особливості застосування Алектиніб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту <i>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</i> Відсутні |
| Додаткові заходи з фармаконагляду | Опитування лікарів щодо застосування алектинібу |

| Важливі ідентифіковані ризики - брадикардія | |
|--|--|
| Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом | Брадикардія часто протікає безсимптомно і, отже, рідко повідомляється при НДКРЛ; існує мала кількість літератури популяційного рівня щодо частоти. У японській лікарні серед 131 пацієнта з раком легень (середній вік 68 ± 9 років), які мали резекцію раку легень в період з січня 2005 року по грудень 2006 року, було зареєстровано 16 випадків аритмії, включаючи один випадок синусової брадикардії, як ускладнення резекції раку легень (Isobe зі співавт., 2008). За результатами проміжного аналізу у когорті за участі майже 20 тисяч пацієнтів з раком легень з кодом для метастатичного раку (з бази даних претензій MarketScan США 2009 - 2013) поширеність зареєстрованих діагнозів брадикардії становила 3,4 %, а подовження інтервалу QT - 5,6%. У пацієнтів, які отримували інгібітори ALK, зареєстрована поширеність брадикардії та подовження інтервалу QT становила 5% та 3,3% відповідно [аналіз внутрішніх даних; дані доступні за запитом]. Недостатне |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | <p>повідомлення про брадикардію може вплинути на оцінку поширеності безсимптомних змін.</p> <p>Проте, між брадикардією та кризотинібом у пацієнтів з НДКРЛ</p> |
| | <p>спостерігається залежність доза-реакція (Girard зі співавт., 2014). Ретроспективний аналіз медичних карт 42 пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ IV стадії з рандомізованих контрольних випробувань кризотинібу PROFILE 1001 або 1005 показав, що 90,4% пацієнтів (n = 38) зазнали принаймні 1 епізод абсолютного зниження частоти серцевих скорочень більше ніж 10 ударів за хвилину (уд/хв) і 69% (n = 29) пацієнтів зазнали один епізод синусової брадикардії, що визначався, як частота серцевих скорочень <60 уд/хв (Ou зі співавт., 2013).</p> |
| Фактори ризику та групи ризику | <p>Брадикардія вважається клас-специфічним ефектом інгібіторів ALK. Відомими факторами ризику для брадикардії є вік, брадикардія в анамнезі, супутнє серцево-судинне захворювання та одночасне застосування негативних хронотрофних препаратів (наприклад, блокатори бета-рецепторів, недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, антиаритмічні препарати, клонідин та дигоксин).</p> |
| Заходи з мінімізації ризику | <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p><i>Повідомлення про рутинні заходи:</i></p> <p>Розділ 4.2 КХЛЗ: Спосіб застосування та дози, Особливі групи пацієнтів</p> <p>Розділ 4.4 КХЛЗ: Особливості застосування</p> <p>Розділ 4.8 КХЛЗ: Побічні реакції, Опис окремих побічних реакцій</p> <p>Алектиніб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту</p> <p><i>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</i> Відсутні</p> |
| Додаткові заходи з фармаконагляду | <p>Опитування лікарів щодо застосування алектинібу</p> |

| Важливі ідентифіковані ризики - Тяжка міалгія і підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) | |
|--|---|
| Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом | <p>За результатами проміжного аналізу у когорті за участі 182 пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, які отримували інгібітори ALK (з двох баз даних досліджень Thomson Reuters MarketScan, 2009 - 2013) частота міозиту та міалгії становила 4,4%, а частота підвищення рівня КФК - 1,1%. Частота міозиту та міалгії становила 3 853 пацієнта на 100 людино-років, а частота підвищення рівня КФК - 3 886 пацієнтів на 100 людино-років [аналіз внутрішніх даних; дані доступні за запитом].</p> |
| Фактори ризику та групи ризику | <p>Наразі немає відомих факторів ризику для алектинібу. Для статин-індукованої міопатії були описані наступні фактори ризику: вік, жіноча</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>стать, низький індекс маси тіла, поліфармація, ниркова недостатність, діабет, інтенсивні фізичні навантаження, вживання алкоголю (Smithson, 2009). Для алектинібу чисельний дисбаланс за статтю спостерігався в основних дослідженнях II фази, при цьому жінки мали більше м'язових небажаних явищ або підвищення рівня КФК, що потребувало модифікації дози.</p> |
| <p>Заходи з мінімізації ризику</p> | <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p><i>Повідомлення про рутинні заходи:</i></p> <p>Розділ 4.2 КХЛЗ: Спосіб застосування та дози, Особливі групи пацієнтів</p> <p>Розділ 4.4 КХЛЗ: Особливості застосування</p> <p>Розділ 4.8 КХЛЗ: Побічні реакції, Опис окремих побічних реакцій</p> <p>Алектиніб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту</p> <p><i>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</i> Відсутні</p> |
| <p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p> | <p>Опитування лікарів щодо застосування алектинібу</p> |

| Важливі потенційні ризики - Ембріофетальна токсичність | |
|---|--|
| <p>Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом</p> | <p>Дані отримано з неклінічних досліджень. Не з'ясовані основні механізми спостережуваної ембріолетальності та фетальних вад плода у тварин. Доза алектинібу для матері, еквівалентна приблизно трьохкратній рекомендованій дозі для людей у 600 мг двічі на день, спричиняла внутрішньоутробну загибель плода (викидень) у вагітних кроликів. Така ж еквівалентна доза, що застосовувалася вагітним щурам, призвела до утворення плодів малого розміру із ретардированим окостенінням та незначними вадами органів.</p> |
| <p>Фактори ризику та групи ризику</p> | <p>Пацієнти жіночої статі дітородного віку, жінки дітородного віку, які є партнерами чоловіків, які отримують препарат Алектенза[®], та новонароджені, які піддавалися впливу препаратом Алектенза[®] під час періоду вагітності матері</p> |
| <p>Заходи з мінімізації ризику</p> | <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p><i>Повідомлення про рутинні заходи:</i></p> <p>Розділ 4.4 КХЛЗ: Особливості застосування</p> <p>Розділ 4.6 «Фертильність, вагітність і годування груддю» у КХЛЗ</p> <p>Алектиніб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту</p> <p><i>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</i> Відсутні</p> |

| | |
|-----------------------------------|----------|
| Додаткові заходи з фармаконагляду | Відсутні |
|-----------------------------------|----------|

| Відсутня інформація: Довгострокова безпека | |
|--|--|
| Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом | Виходячи з даних клінічних досліджень або післяреєстраційного періоду застосування наразі не існує індикатора, який б свідчив про інший профіль безпеки у пацієнтів, які піддавалися більш тривалому впливу алектинібу. |
| Фактори ризику та групи ризику | Пацієнти, які отримують алектиніб за затвердженими показаннями для застосування. |
| Заходи з мінімізації ризику | <i>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</i> Продовження моніторингу клінічних випробувань. <i>Повідомлення про рутинні заходи:</i> Відсутні. Алектиніб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту <i>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</i> Відсутні |
| Додаткові заходи з фармаконагляду | Відсутні |

II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ

II.C.1 Дослідження, які є умовами реєстрації лікарського засобу

Відсутні дослідження, що є умовами реєстрації лікарського засобу.

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Коротка назва дослідження: Опитування лікарів щодо застосування алектинібу

Мета дослідження:

Первинна мета: оцінити ефективність заходів з мінімізації ризиків при застосуванні препарату Алектенза® для важливих ідентифікованих ризиків відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу шляхом вивчення його правильного застосування медичними спеціалістами.

Специфічні цілі:

1) Рівень обізнаності медичними спеціалістами щодо специфічних клінічних заходів при застосуванні препарату Алектенза® для управління важливими ідентифікованими ризиками Інтерстиційне захворювання легень (ІЗЛ)/пневмоніт, гепатотоксичність, брадикардія, фототоксичність, тяжка міалгія та підвищення рівня КФК, зазначеними в КХЛЗ.

2) Рівень знань медичних спеціалістів щодо вимог до спеціальної модифікації дози при наступних важливих ідентифікованих ризиках: Інтерстиційне захворювання легень (ІЗЛ)/пневмоніт, гепатотоксичність, брадикардія, тяжка міалгія та підвищення рівня КФК.

3) Рівень знань медичних спеціалістів щодо вимог до спеціального моніторингу або заходів при наступних важливих ідентифікованих ризиках: інтерстиційне захворювання легень (ІЗЛ)/пневмоніт, гепатотоксичність, тяжка міалгія та підвищення рівня КФК.

4) Інші питання даного дослідження: чи дотримуються медичні спеціалісти рекомендацій КХЛЗ? Наскільки корисні за думкою медичних спеціалістів є рекомендації КХЛЗ?