

INFORMAÇÕES IMPORTANTES DE MINIMIZAÇÃO DE RISCOS
SOBRE DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL (ILD)/PNEUMONITE DURANTE O
TRATAMENTO COM ENHERTU® (TRASTUZUMABE DERUXTECANA)

MATERIAL DE ORIENTAÇÃO AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

ESTE MATERIAL FAZ PARTE DO PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO
DE ENHERTU® (TRASTUZUMABE DERUXTECANA)
E É DESTINADO EXCLUSIVAMENTE AO PROFISSIONAL DE SAÚDE.

ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana)

PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO



ESTE GUIA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE (HCP) É:



- Fornecido para profissionais de saúde lerem antes de prescreverem ou administrarem ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana).
- Uma ferramenta importante para assegurar o reconhecimento e diagnóstico precoce de ILD/pneumonite, a fim de permitir o tratamento imediato e minimizar desfechos graves.
- Um lembrete para distribuir um cartão do paciente a qualquer paciente que receber tratamento com ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) pela primeira vez ou que solicitar um novo exemplar.



NEM TODOS OS EVENTOS ADVERSOS POSSÍVEIS ESTÃO LISTADOS NESTE GUIA. PARA ACESSAR AS INFORMAÇÕES COMPLETAS DE POSOLOGIA, ADVERTÊNCIAS, PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS, LEIA A BULA DO MEDICAMENTO ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana).



PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO



O QUE É ENHERTU[®] (trastuzumabe deruxtecana)?¹

ENHERTU[®] (trastuzumabe deruxtecana) é um conjugado de anticorpo-medicamento em que o anticorpo tem como alvo o receptor HER2 e o medicamento é um inibidor da topoisomerase 1, indicado para:

Câncer de mama metastático HER2-positivo

ENHERTU[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que tenham recebido um regime de tratamento baseado em anti-HER2:

- no cenário metastático;
- no cenário neoadjuvante ou adjuvante, e desenvolveram recorrência da doença durante ou dentro de 6 meses após a conclusão do tratamento.

Câncer de mama metastático HER2 de baixa expressão

ENHERTU[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2 de baixa expressão (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) metastático ou não ressecável que tenham recebido uma terapia sistêmica prévia:

- no cenário metastático, ou;
- desenvolveram recorrência da doença durante ou dentro de 6 meses após a conclusão de quimioterapia adjuvante.

Pacientes com câncer de mama com receptor hormonal positivo (RH+) devem ter recebido ou ser inelegíveis para terapia endócrina.

Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) irressecável ou metastático

ENHERTU[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) não ressecável ou metastático cujos tumores tenham mutações HER2 (ERBB2) ativas e que tenham recebido uma terapia sistêmica.

Câncer Gástrico Localmente Avançado ou Metastático

ENHERTU[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE) localmente avançado ou metastático HER2-positivo que receberam regime anterior à base de trastuzumabe.



PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO





O QUE É DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL (ILD)/PNEUMONITE?^{2, 3, 4}

A ILD é um termo amplo para um grupo de distúrbios pulmonares parenquimatosos difusos que podem apresentar sintomas como tosse inespecífica, febre e dispnéia, incluindo pneumonite e fibrose pulmonar idiopática (de causa desconhecida).

RISCO DE ILD/PNEUMONITE COM ENHERTU[®] (trastuzumabe deruxtecana)

Câncer de mama metastático^{18,19,20}

Em estudos clínicos, dos 1.287 pacientes com câncer de mama irresssecável ou metastático tratados com ENHERTU[®] 5,4 mg/kg, ILD ocorreu em 12,8% dos pacientes conforme determinado por revisão independente. A maioria dos casos de ILD era de Grau 1 (3,3%), Grau 2 (7,6%) ou Grau 3 (0,9%). Eventos de Grau 5 ocorreram em 1,0% dos pacientes. O tempo mediano até a primeira ocorrência foi de 5,5 meses (intervalo: 0,9 a 31,5).

Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC)²¹

Em estudos clínicos, dos 142 pacientes com CPNPC irresssecável ou metastático tratados com ENHERTU[®] 5,4 mg/kg, ILD ocorreu em 5,6% dos pacientes conforme determinado por revisão independente. A maioria dos casos de ILD foram de Grau 1 (2,1%) e Grau 2 (2,1%). Casos de Grau 3 ocorreram em 0,7% dos pacientes. Um (0,7%) paciente apresentou um evento de Grau 5. O tempo mediano até a primeira ocorrência foi de 1,5 meses (intervalo: 1,3 a 6,8).

Câncer gástrico avançado ou metastático^{22,23}

Em estudos clínicos, dos 229 pacientes com HER2-positivo gástrico ou JGE localmente avançado ou metastático tratado com ENHERTU[®] 6,4 mg/kg, ILD ocorreu em 10,9% dos pacientes conforme determinado por revisão independente. A maioria dos casos de ILD era de Grau 1 (2,6%) e Grau 2 (6,6%). Casos de Grau 3 ocorreram em 0,9% dos pacientes e casos de Grau 4 ocorreram em 0,4% dos pacientes. Um (0,4%) evento de Grau 5 ocorreu. O tempo mediano até a primeira ocorrência foi de 2,8 meses (intervalo: 1,2 a 21,0).



PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO



INVESTIGAÇÃO DE SUSPEITA DE ILD/PNEUMONITE

Qualquer evidência de ILD/pneumonite deve ser investigada imediatamente e tratada com o objetivo de suprimir uma inflamação e evitar uma fibrose irreversível com potencial desfecho fatal.⁵

IDENTIFICAÇÃO E MINIMIZAÇÃO DA ILD/PNEUMONITE¹

Diagnóstico precoce e tratamento apropriado de eventos de ILD/pneumonite são essenciais para minimizar desfechos graves. Os pacientes devem ser monitorados de maneira próxima e o tratamento deve ser iniciado na primeira suspeita de ILD/pneumonite (por exemplo, tosse, falta de ar em repouso ou esforço, febre, fadiga sem outra explicação, diminuição da saturação de oxigênio e/ou quaisquer outros sintomas respiratórios novos ou piora). Na primeira suspeita de ILD/pneumonite, interromper o medicamento imediatamente e iniciar o manejo.



TOSSE



FEBRE



FALTA DE AR



QUALQUER NOVO OU PIORA DE
SINTOMAS RESPIRATÓRIOS



Foi observada uma maior incidência de ILD/pneumonite Grau 1 e 2 em pacientes com insuficiência renal moderada. Pacientes com insuficiência renal moderada ou grave devem ser monitorados cuidadosamente.



PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO



NO CASO DE SUSPEITA DE ILD/PNEUMONITE^{6,7}

Considere avaliações adicionais, que podem incluir:



Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR)⁸.



Consulta com Pneumologista (consulta sobre doença infecciosa, conforme clinicamente indicado).



Broncoscopia e lavagem broncoalveolar, se for clinicamente indicado e viável.



Testes de função pulmonar (incluindo CVF e capacidade de difusão de CO) e oximetria de pulso (SpO₂)⁸.



Testes laboratoriais clínicos.

- Gases sanguíneos arteriais, se clinicamente indicado.
- Cultura sanguínea, hemograma, contagem leucocitária diferencial, PCR, teste de Covid-19 [SARS-CoV-2]⁹.



PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO



FATORES DE RISCO GERAIS LIGADOS À ILD/PNEUMONITE RELACIONADA A ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana)

Ainda não se conhece o mecanismo exato por meio do qual ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) pode causar ILD.¹⁰

Os fatores de risco gerais para desenvolvimento de ILD induzida por medicamento variam de acordo com a doença, o medicamento e a população a serem considerados, e incluem os seguintes:^{5,11,12}

- **Histórico de ILD ou doença pulmonar do paciente:** doença pulmonar e redução da função pulmonar pré-existentes constituem fatores de risco importantes de ILD induzida por medicamento^{5,13,14}
- **Saúde global deficiente:** em oncologia, um status de desempenho deficiente ou uma doença metastática podem aumentar o risco de ILD induzida por medicamento¹²
- **Tabagismo:** fumantes apresentam risco aumentado de ILD induzida por medicamento¹¹
- **Idade avançada:** idosos, especialmente aqueles com mais de 60 anos de idade, podem ter um risco significativamente mais alto de ILD induzida por medicamento^{5,11,14}
- **Etnia:** Pacientes japoneses ou afroamericanos podem apresentar risco aumentado de ILD induzida por medicamento^{5,15}
- **Sexo masculino:** homens podem ter risco aumentado de ILD induzida por medicamento^{5,14}
- **Tratamento anterior:** quimioterapia prévia, tratamento com múltiplos regimes quimioterápicos, radioterapia torácica e terapia combinada com múltiplos agentes moleculares relacionados com ou sem citotóxicos anteriores podem aumentar o risco de ILD induzida por medicamento de um paciente^{5,11,12}



PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO



Instruções para Tratamento de Suspeita de ILD/Pneumonite Relacionada a ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana)

O objetivo do manejo da ILD é suprimir a inflamação e prevenir fibrose irreversível com risco de desfecho fatal.⁵
O tratamento com corticosteroides é considerado mais eficaz durante a fase inflamatória da ILD.⁶Em algumas ocasiões, a ILD pode apresentar-se de forma aguda e progredir rapidamente. O manejo apropriado para ILD deve ser imediato de acordo com as diretrizes de manejo abaixo quando houver suspeita de ILD e ajustado se uma causa alternativa for identificada.¹⁶

Grau CTCAE ¹⁷	Descrição	Modificação do Tratamento ¹															
Grau 01	Assintomático; apenas observações clínicas e diagnósticas.	Interromper ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) até que o quadro seja resolvido para Grau 0 e, então: - Se resolvido em 28 dias ou menos da data de início dos sintomas, manter a dose. - Se resolvido em mais de 28 dias da data de início dos sintomas, reduzir um nível de dose (veja a tabela abaixo).															
		<table><tr><th>Esquema de redução de dose</th><th>Câncer de mama e CPNPC</th><th>Câncer Gástrico</th></tr><tr><td>Dose inicial recomendada</td><td>5,4 mg/kg</td><td>6,4 mg/kg</td></tr><tr><td>Primeira redução de dose</td><td>4,4 mg/kg</td><td>5,4 mg/kg</td></tr><tr><td>Segunda redução de dose</td><td>3,2 mg/kg</td><td>4,4 mg/kg</td></tr><tr><td>Necessidade de nova redução de dose</td><td>Descontinuar o tratamento</td><td>Descontinuar o tratamento</td></tr></table>	Esquema de redução de dose	Câncer de mama e CPNPC	Câncer Gástrico	Dose inicial recomendada	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg	Primeira redução de dose	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg	Segunda redução de dose	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg	Necessidade de nova redução de dose	Descontinuar o tratamento	Descontinuar o tratamento
		Esquema de redução de dose	Câncer de mama e CPNPC	Câncer Gástrico													
		Dose inicial recomendada	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg													
		Primeira redução de dose	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg													
Segunda redução de dose	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg															
Necessidade de nova redução de dose	Descontinuar o tratamento	Descontinuar o tratamento															
Considerar tratamento com corticosteroide assim que houver suspeita de ILD/pneumonite (por exemplo, ≥0,5 mg/kg/dia de prednisolona ou equivalente).																	
Descontinuar ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) permanentemente: - Iniciar tratamento com corticosteroide assim que haja suspeita de ILD/pneumonite (por exemplo, 1 mg/kg/dia de prednisolona ou equivalente). - Continuar por ao menos 14 dias, seguido de redução gradual por ao menos 4 semanas.																	
Grau 02	Sintomático; indica-se intervenção médica; limitação das atividades instrumentais da vida cotidiana.																
Grau 03	Sintomas graves; limitação das atividades de cuidados pessoais da vida cotidiana; Indica-se oxigênio.																
Grau 04	Comprometimento respiratório com risco de morte; indica-se intervenção urgente (por exemplo, traqueostomia ou intubação).																
Grau 05	Óbito.																
Gradação baseada nos Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI) ¹⁷																	



PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO



PONTOS A SEREM ABORDADOS DURANTE A CONSULTA DO PACIENTE (PRIMEIRA CONSULTA OU ACOMPANHAMENTO)



NA PRIMEIRA CONSULTA

Antes de prescrever ENHERTU[®] (trastuzumabe deruxtecana):^{1,5,11}

- Informe a/o paciente que ela/e pode apresentar eventos adversos incluindo problemas pulmonares graves e potencialmente fatais.
- Verifique se a/o paciente possui histórico de ILD/pneumonite, de comorbidades ou de tratamento com corticosteroides.
- Verifique quanto a presença de sinais e sintomas de problemas pulmonares.
- Informe a/o paciente que um diagnóstico precoce e um tratamento apropriado de eventos de ILD/pneumonite tornam-se essenciais para minimizar desfechos graves.
- Instrua a/o paciente a contatá-lo imediatamente caso experimente sinais ou sintomas leves (por exemplo, tosse, dispneia, febre e/ou qualquer sintoma respiratório novo ou agravado), pois alguns eventos podem piorar rapidamente se não forem tratados.
- Instrua a/o paciente a não tratar seus próprios sintomas.
- Forneça o Cartão do Paciente ao paciente e discuta a terapia com ela/e antes de iniciar o tratamento com ENHERTU[®] (trastuzumabe deruxtecana).
- Preencha o Cartão do Paciente e a/o oriente a trazê-lo todas as vezes.



PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO



PONTOS A SEREM ABORDADOS DURANTE A CONSULTA DO PACIENTE



EM TODAS AS CONSULTAS^{1, 5, 11}

- Verifique quanto à presença de sinais e sintomas de problemas respiratórios.
- Lembre o paciente de que um diagnóstico precoce e um tratamento apropriado de problemas pulmonares tornam-se essenciais para minimizar as complicações com risco à vida.
- Lembre o paciente da importância de cumprir as consultas agendadas.



PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO



PERGUNTAS POTENCIAIS A SEREM FEITAS A SEUS PACIENTES PARA AJUDAR EM UMA IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DE ILD/PNEUMONITE:^{5,6}

- Você tem tossido recentemente? É uma tosse seca?
- Você tem tido falta de ar, especialmente durante ou após uma atividade física?
- Você tem sofrido algum problema respiratório novo?
- Se você já tinha problemas respiratórios, estes pioraram?
- Você tem tido febre?
- Você tem se sentido cansado?
- Você fuma ou é usuário de cigarros eletrônicos?



SAC

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR.

0800 055 6596

sac@dsbr.com.br



**Reporte de suspeitas de reações
adversas ao medicamento**



PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO



Referências: **1.** Bula aprovada do Enhertu. **2.** Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63 Suppl 5:v1-58. **3.** Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med* 2014;2:4-4. **4.** Kreuter M, Herth FJ, Wacker M, et al. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry-The EXCITING-ILD Registry. *Biomed Res Int* 2015;2015:123876. **5.** Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012;6:63-74. **6.** Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al; Japanese Respiratory Society Committee. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Invest.* 2013;51 (4):260-277. **7.** Modi S et al. *N Engl J Med.* 2020; 382:610-621. doi:10.1056/NEJMoa1914510. **8.** Conte P, Ascierto PA, Patelli G, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open.* 2022; 7(2):100404. **9.** Parekh M, et al. Review of the Chest CT Differential Diagnosis of Ground-Glass Opacities in the COVID Era. *Radiology.* 2020 Dec;297(3):E289-E302. **10.** Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase 1 inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097-5108. **11.** Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018;7(10). **12.** Yonemori K, Hirakawa A, Kawachi A, et al. Drug induced interstitial lung disease in oncology phase I trials. *Cancer Sci.* 2016;107(12):1830-1836. **13.** Sakurada T, Kakiuchi S, Tajima S, et al. Characteristics of and risk factors for interstitial lung disease induced by chemotherapy for lung cancer. *Ann Pharmacother.* 2015;49(4):398-404. **14.** Osawa M, Kudoh S, Sakai F, et al. Clinical features and risk factors of panitumumab induced interstitial lung disease: a postmarketing all-case surveillance study. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(6):1063-1071. **15.** Vansteenkiste J. Nivolumab for NSCLC in Japanese patients: similar benefits, but beware of pneumonitis. *ESMO Open.* 2017;2(suppl 1):e000119. **16.** Gao Y, Moua T. Treatment of the Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Diseases: A Narrative Review. *Mayo Clin Proc.* 2020 Mar;95(3):554-573. **17.** US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Published June 14, 2010. **18.** Relatório do Estudo Clínico IND/Eudra CT Números 127553/2018-000222-61. Um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto, controlado por ativo de trastuzumabe deruxtecana (DS8201a), um conjugado de anticorpo-medicamento versus trastuzumabe entansina (T-DM1) para pacientes com câncer de mama metastático ou não ressecável HER2-positivo previamente tratados com trastuzumabe e taxano (DESTINY-Breast03). **19.** Relatório do Estudo Clínico Eudra CT Número 2018-000221-31. DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02]. **20.** Relatório do Estudo Clínico Eudra CT Número 2018-003069-33. Um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto, controlado por ativo de trastuzumabe deruxtecana (T-DXd), um conjugado de anticorpo-medicamento anti-HER2 versus tratamento de escolha do médico para pacientes com câncer de mama metastático ou não ressecável HER2-low (DESTINY-Breast04). **21.** Relatório de estudo clínico Eudra CT número 2017-004781-94. Um estudo de fase 2, multicêntrico, randomizado do estudo de trastuzumabe deruxtecana em indivíduos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático com mutação HER2 [DESTINY-Lung02]. V 1.0, 22 de setembro de 2022. **22.** Relatório de estudo clínico Eudra CT Número 2019-001512-34. DS-8201a em câncer gástrico HER2-positivo que não pode ser removido cirurgicamente ou se espalhou (DESTINY-Gastric02). **23.** Relatório de estudo clínico NCT 03329690. DS-8201a em Câncer Gástrico que Expressa o Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (HER2) [DESTINY-Gastric01].



Daiichi-Sankyo

AstraZeneca 

Material destinado para profissionais de saúde. 1795-552493 / BR-23279 | Novembro 2023



PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO