

ENHERTU®

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

100 mg



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ENHERTU®

trastuzumabe deruxtecana

APRESENTAÇÕES

ENHERTU® 100 mg, pó liofilizado para solução injetável. Cada embalagem contém um frasco-ampola de uso único com 100 mg de pó liofilizado de trastuzumabe deruxtecana para solução injetável, a ser administrada via infusão intravenosa após reconstituição e diluição.

INFUSÃO VIA INTRAVENOSA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

ENHERTU® 100 mg

Princípio ativo: cada frasco-ampola de uso único contém 100 mg de pó liofilizado de trastuzumabe deruxtecana para solução injetável, para reconstituição com 5 mL (20 mg/mL).

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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 também ter recebido ou ser inelegíveis a 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) ativadoras e que tenham recebido uma terapia sistêmica prévia.



Esta indicação foi aprovada com base em resultados de eficácia de Fase 2 com desfecho primário de taxa de resposta objetiva (ORR). A manutenção da aprovação para esta indicação, depende da verificação e descrição do benefício clínico nos estudos confirmatórios.

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.

Esta indicação foi aprovada com base em resultados de eficácia de Fase 2 com desfecho primário de taxa de resposta geral. A manutenção da aprovação para esta indicação, depende da verificação e descrição do benefício clínico nos estudos confirmatórios.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama metastático

DESTINY-Breast03¹

A eficácia e segurança de ENHERTU® foram demonstradas no estudo clínico fase 3, randomizado, multicêntrico, aberto, controlado por ativo DESTINY-Breast03.

O estudo incluiu pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável que haviam recebido tratamento anterior com trastuzumabe e taxano para doença metastática, ou que apresentaram recorrência da doença durante ou dentro de 6 meses após completar a terapia adjuvante. Amostras arquivadas dos tumores de mama dos pacientes do estudo foram necessárias para confirmação da doença como HER2-positivo, definida pelo escore de 3+ por IHC (imuno-histoquímica) ou positivo para ISH (hibridização *in situ*). O estudo excluiu pacientes com histórico de doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonia que requeresse tratamento com esteroides ou em atividade no momento da triagem, pacientes com metástases cerebrais não tratadas e sintomáticas, pacientes com histórico de doença cardíaca clinicamente significativa e pacientes que haviam recebido tratamento prévio com um conjugado de anticorpo-medicamento anti-HER2 no cenário metastático. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receberem ENHERTU® 5,4 mg/kg (N=261) ou trastuzumabe entansina 3,6 mg/kg (N=263) por infusão intravenosa a cada três semanas. A randomização foi estratificada por status do receptor hormonal, tratamento prévio com pertuzumabe e histórico de doença visceral. O tratamento foi administrado até progressão da doença, morte, retirada do consentimento ou toxicidade não manejável.

A medida de desfecho primário de eficácia foi Sobrevida Livre de Progressão (SLP) conforme avaliado pelo Comitê de Revisão Central Independente cega (BICR), de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1). Sobrevida Global (SG) foi uma medida de desfecho de eficácia secundário-chave. SLP conforme avaliado pelo investigador, taxa de resposta objetiva (TRO) confirmada, duração de resposta (DOR), desfechos relatados pelos pacientes (DRP) e tempo para hospitalização foram desfechos secundários.

A demografia basal e características das doenças dos pacientes no estudo DESTINY-Breast03 foram similares entre os grupos de tratamento. Dos 524 pacientes randomizados, a idade mediana foi 54 anos (20 a 83); sexo feminino (99,6%); asiáticos (59,9%), caucasianos (27,3%), afrodescendentes (3,6%); status de desempenho ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 (62,8%) ou 1 (36,8%); status do receptor hormonal (positivo: 51,9%); presença de doença visceral (73,3%); presença de metástase cerebral no período basal (15,6%) e 48,3% dos pacientes haviam recebido uma linha de tratamento sistêmica no cenário metastático. O percentual de pacientes que não haviam recebido tratamento prévio para doença metastática era de 9,5%.

Na análise interina pré-especificada para SLP baseada em 245 eventos (73% do total de eventos planejados para análise final), o estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em SLP conforme avaliado pelo BICR em pacientes randomizado para ENHERTU® em comparação com o trastuzumabe entansina. Na análise de sobrevida global (SG) (corte de dados em 25 de julho de 2022) o estudo também

demonstrou melhora estatisticamente significativa em SG. Foi obtida uma SLP atualizada conforme avaliada pelo BICR no momento dessa análise de SG.

Os resultados de eficácia estão sumarizados na Tabela 1 e nas Figuras 1 e 2.

Tabela 1: Resultados de eficácia do estudo DESTINY-Breast03

Parâmetro de Eficácia	ENHERTU® (5,4 mg/kg) N=261	Trastuzumabe entansina (3,6 mg/kg) N=263
SLP conforme avaliado pelo BICR^a		
Número de eventos (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Mediana, meses (95% IC)	NA (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
<i>Hazard ratio</i> (95% IC)	0,28 (0,22; 0,37)	
p-valor	p < 0,000001 [†]	
Sobrevida Global (SG)^b		
Número de eventos (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Mediana, meses (95% IC)	(40,5; NE)	NR (34,0; NE)
<i>Hazard ratio</i> (95% IC)	0,64 (0,47; 0,87)	
p-valor ^c	p=0,0037	
Sobrevida em 12 meses (95% IC)	94,1% (90,4; 96,4)	86,0% (81,1; 89,8)
Sobrevida em 24 meses (95% IC)	77,4 (71,7; 82,1)	69,9 (63,7; 75,2)
SLP avaliada pelo BICR (atualizada)^b		
Número de eventos (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Mediana, meses (95% IC)	28,8 (22,4; 37,9)	6,8 (5,6; 8,2)
<i>Hazard ratio</i> (95% IC)	0,33 (0,26; 0,43)	
SLP conforme avaliado pelo Investigador^b		
Número de eventos (%)	116 (44,4)	190 (72,2)
Mediana, meses (95% IC)	29,1 (23,7; NE)	7,2 (6,8; 8,3)
<i>Hazard ratio</i> (95% IC)	0,30 (0,24; 0,38)	
Taxa de Resposta Objetiva (TRO) confirmada conforme avaliado pelo BICR		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
95% IC	(73,1; 83,4)	(29,2; 41,1)
n de resposta completa (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
n de resposta parcial (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
Duração de resposta conforme avaliado pelo BICR^b		
Mediana, meses (95% IC)	36,6 (22,4, NE)	23,8 (12,6; 34,7)

IC = intervalo de confiança;

NA = não alcançado;

NE = não estimável;

[†] apresentado com 6 casas decimais

^a Corte de dados: 21/maio/2021

^b Corte de dados: 25/julho/2022 para uma análise interina pré-planejada de SG

^c O valor de p é baseado em um teste de *log-rank* estratificado; cruza a margem de eficácia de 0,013

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevida Global – Corte de Dados de 25/julho/2022

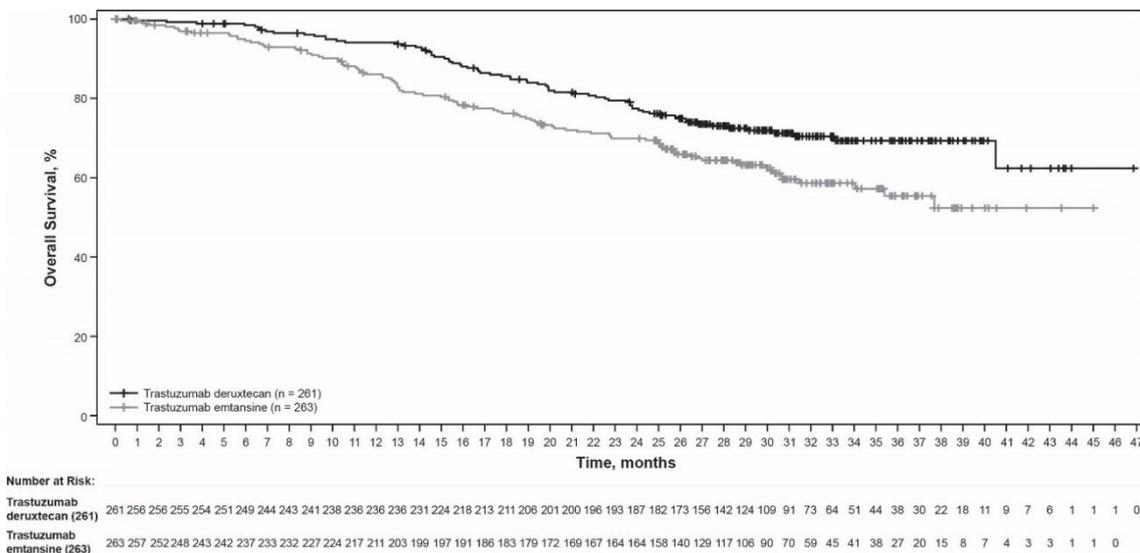
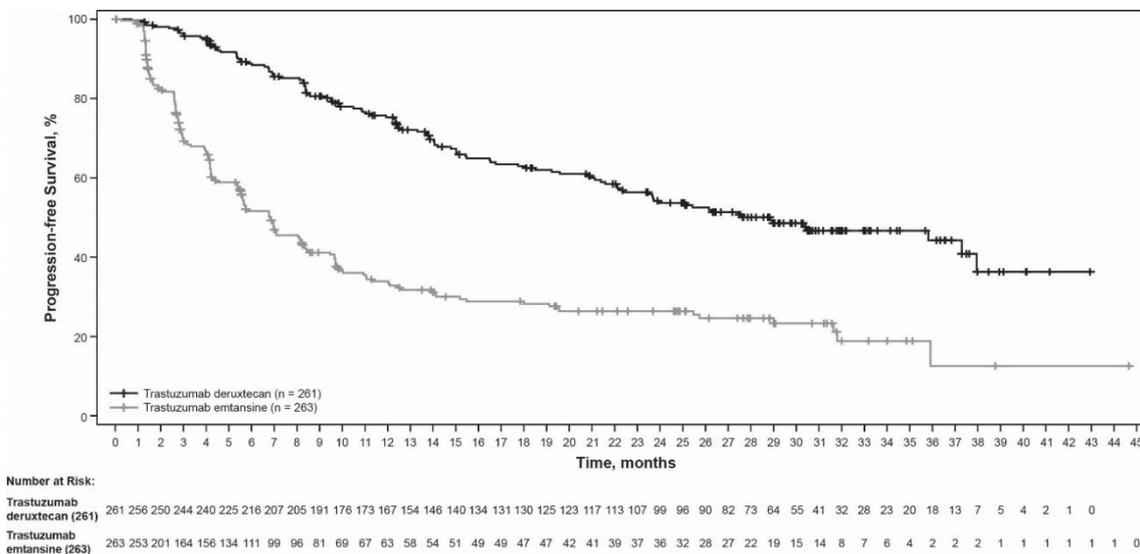


Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão conforme avaliado pelo BICR – Corte de Dados de 25/julho/2022



Resultados similares de SLP foram observados entre os diferentes subgrupos pré-especificados, incluindo tratamento anterior com pertuzumabe, status do receptor hormonal, presença de metástase cerebral e presença de doença visceral.

Como medidas dos desfechos secundários, as variáveis de DRP mostraram que a Qualidade de Vida (QoL) dos pacientes do grupo de ENHERTU[®] foi mantida ou numericamente melhorada durante o tratamento em comparação com os pacientes do grupo de trastuzumabe emtansina. As mudanças médias em relação à linha de base para o questionário de qualidade de vida (QLQ)-C30 de status global de saúde (variável primária de DRP) da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (*European Organization for*



Research and Treatment of Cancer, EORTC), demonstrou que a saúde geral e a QoL foram mantidas enquanto que os pacientes estavam em tratamento com ENHERTU®.

Para todas as subescalas pré-especificadas, o *hazard ratio* (HR) de tempo para deterioração definitiva favoreceu numericamente o grupo do ENHERTU® em relação ao grupo do trastuzumabe entansina (HR variando de 0,69 a 0,86). O tempo mediano para deterioração definitiva da situação de saúde global de EORTC QLQ-C30 foi de 16,8 meses (95% IC: 12,5; NE) para o grupo do ENHERTU® e de 14,4 meses (95% IC: 9,0; 19,1) para o grupo do trastuzumabe entansina (HR: 0,85 [95% IC: 0,65; 1,11]).

Dentre os 18 (6,9%) pacientes do grupo de ENHERTU® e 19 (7,2%) pacientes do grupo de trastuzumabe entansina que foram hospitalizados, o tempo para primeira hospitalização foi superior no grupo de ENHERTU® (mediana de 219,5 dias e 60,0 dias, respectivamente).

DESTINY-Breast02²

A eficácia e a segurança de ENHERTU® foram avaliadas no estudo DESTINY-Breast02, um estudo de fase 3, randomizado, multicêntrico, aberto, com controle ativo, que recrutou pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável.

O estudo incluiu pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável que eram refratários ou resistentes ao tratamento prévio com trastuzumabe entansina. Amostras arquivadas de tumores de mama foram requeridas para demonstrar positividade de HER2 definida como IHC 3+ ou ISH-positivo. O estudo excluiu pacientes com história de DPI/pneumonite que requeresse tratamento com esteroides ou DPI/pneumonite no momento da triagem, pacientes com metástases cerebrais não tratadas e sintomáticas e pacientes com história de doença cardíaca clinicamente significativa. Pacientes foram randomizados em razão 2:1 para receberem ENHERTU® 5,4 mg/kg (N=406) por infusão intravenosa a cada três semanas ou tratamento de escolha do médico (N=202, trastuzumabe mais capecitabina ou lapatinibe mais capecitabina). A randomização foi estratificada por status de receptor hormonal, tratamento prévio com pertuzumabe, e história de doença visceral. O tratamento foi administrado até progressão da doença, morte, retirada do consentimento ou toxicidade inaceitável.

A medida de resultado de eficácia primária foi a sobrevida livre de progressão (SLP), conforme avaliação por BICR com base no RECIST v1.1. A sobrevida global SG foi uma medida de resultado de eficácia secundária chave. SLP com base na avaliação do investigador, taxa de resposta objetiva (TRO) confirmada, duração de resposta (DR), desfechos relatados pelos pacientes (DRP) e tempo até hospitalização foram objetivos secundários.

As características demográficas e da doença no período basal foram similares entre os braços de tratamento. Dos 608 pacientes randomizados, a idade mediana foi de 54 anos (intervalo: 22 a 88); sexo feminino (99,2%); brancos (63,2%), asiáticos (29,3%), afrodescendentes (2,8%); *performance status* ECOG 0 (57,4%) ou 1 (42,4%); status de receptor hormonal (positivo: 58,6%); presença de doença visceral (78,3%); presença de metástases cerebrais no período basal (18,1%); e 4,9% dos pacientes haviam recebido uma linha de terapia sistêmica no contexto metastático.

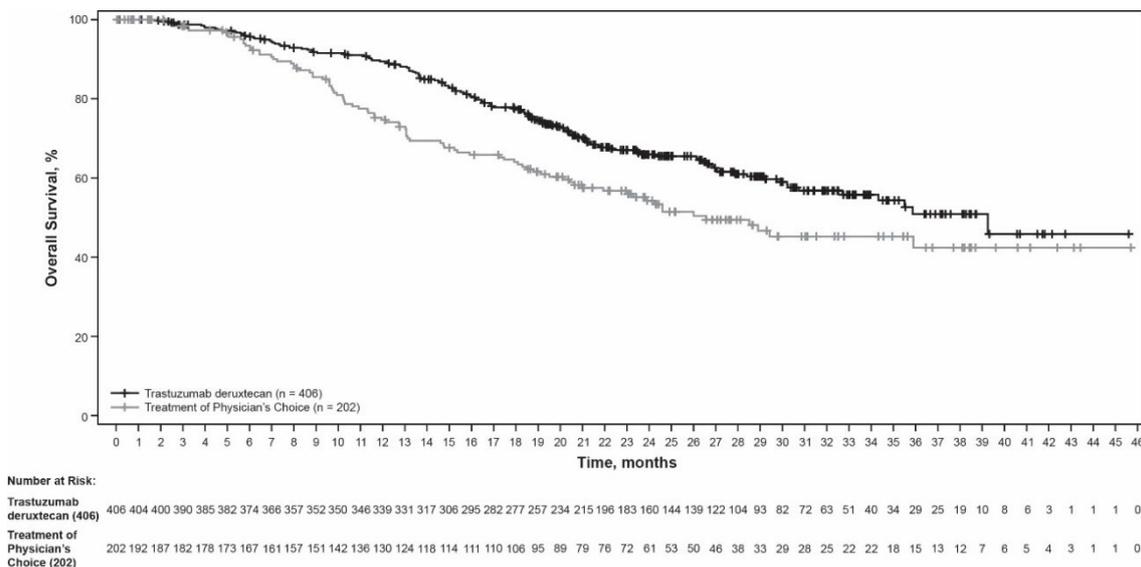
O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa em SLP pelo BICR e SG em pacientes randomizados para ENHERTU® em comparação ao tratamento de escolha do médico.

Resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2 e Figuras 3 e 4.

Tabela 2: Resultados de eficácia no estudo DESTINY Breast02

Parâmetro de Eficácia	ENHERTU® N=406	Tratamento de Escolha do Médico N=202
SLP pelo BICR		
Número de eventos (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Mediana, meses (95% CI)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)

Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevida Global



Resultados similares de SLP foram observados dentre os subgrupos pré-especificados incluindo terapia prévia com pertuzumabe, status de receptor hormonal, presença de doença visceral, e presença de metástases cerebrais.

Como medidas secundárias de eficácia, as variáveis de DRP mostraram que a qualidade de vida (QdV) de pacientes no braço de ENHERTU[®] foi mantida ou melhorada numericamente durante o tratamento em comparação com pacientes no braço de tratamento de escolha do médico. As alterações médias desde o período basal no questionário de qualidade de vida QLQ-C30 de status global de saúde da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (variável primária de DRP) demonstraram manutenção da saúde global e QdV durante o tratamento com ENHERTU[®].

Para todas as subescalas pré-especificadas, o *hazard ratio* (HR) para o tempo até deterioração definitiva favoreceu numericamente o braço de ENHERTU[®] em relação ao braço de tratamento de escolha do médico (HR variando de 0,38 a 0,67). O tempo mediano para deterioração definitiva do status global de saúde conforme EORTC QLQ-C30 foi de 14,1 meses (95% IC: 10,4; 18,7) no braço de ENHERTU[®] e 5,9 meses (95% IC 4,3; 7,9) para o braço de tratamento de escolha do médico (HR 0,56 [95%IC 0,44; 0,71]). Os valores de p não ajustados para os HRs de tempo até a deterioração definitiva foram inferiores a 0,005 para escalas de funcionamento emocional do EORTC QLQ-C30 (HR 0,67 [95% IC 0,51; 0,88]; p=0,0041) e sintomas de dor (HR 0,38 [95% IC: 0,29; 0,49]; p<0,0001), bem como para a escala visual analógica do EuroQoL-5 dimensões-5 níveis de gravidade (EQ-5D-5L) (HR 0,59 [95% IC: 0,46; 0,76]; p<0,001) e a subescala de sintomas do braço EORTC QLQ-BR23 (HR 0,57 [95% IC: 0,44; 0,75]; p<0,001). Como o algoritmo de pontuação EORTC QLQ-BR45 ainda não foi validado, todos os dados capturados com EORTC QLQ-BR45 foram pontuados usando o algoritmo para EORTC QLQ-BR23.

Dentre os 92 (22,7%) pacientes no braço de ENHERTU[®] e os 41 (20,3%) pacientes no braço de tratamento de escolha do médico que foram hospitalizados, o tempo até a primeira hospitalização foi maior no braço ENHERTU[®] (mediana de 133 dias e 83 dias, respectivamente).

DESTINY-Breast01³

A eficácia e segurança do ENHERTU[®] foram demonstradas no estudo clínico fase 2, de agente único, aberto, multicêntrico DESTINY-Breast01.

O estudo incluiu pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável que haviam recebido dois ou mais regimes de tratamento anti-HER2, incluindo trastuzumabe entansina (100%), trastuzumabe (100%) e pertuzumabe (65,8%). Amostras arquivadas dos tumores de mama dos pacientes do estudo foram necessárias para confirmação da doença como HER2-positivo, definida pelo escore de 3+ por

IHC (imuno-histoquímica) ou uma razão $\geq 2,0$ por ISH (hibridização *in situ*), avaliado por um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (IVD) com marcação CE. O estudo excluiu pacientes com histórico de doença pulmonar intersticial (DPI) tratada ou DPI em atividade no momento da triagem, e pacientes com histórico de doença cardíaca clinicamente significativa. ENHERTU[®] foi administrado por infusão intravenosa na dose de 5,4 mg/kg a cada três semanas até o momento de progressão da doença, óbito, retirada do consentimento ou toxicidade não manejável. A medida de desfecho primário de eficácia foi confirmada pela Taxa de Resposta Objetiva (TRO), de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1) na população de intenção de tratar (ITT), conforme revisão central independente. O desfecho secundário foi Duração da Resposta (DR).

A demografia basal e as características da doença dos pacientes no estudo DESTINY-Breast01 (n=184) foram: idade mediana de 55 anos (28 a 96 anos); sexo feminino (100%); caucasianos (54,9%), asiáticos (38,0%), afrodescendentes (2,2%); status de desempenho ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 (55,4%) ou 1 (44,0%); status do receptor hormonal (positivo: 52,7%); presença de doença visceral (91,8%); metástase cerebral previamente tratada e estável (13,0%), mediana de terapias anteriores no cenário metastático: 5 (2 a 17); terapia anterior com pertuzumabe (65,8%); soma dos diâmetros das lesões alvo (< 5 cm: 42,4%; ≥ 5 cm: 50,0%).

Nenhum paciente do sexo masculino com câncer de mama metastático HER2-positivo foi incluído nas coortes de dose de 5,4 mg/kg. Os dados de segurança são limitados para essa população.

Os resultados de eficácia da data de corte de 01 de Agosto de 2019 estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia por revisão central independente do estudo DESTINY-Breast01 (População ITT)

Parâmetro de Eficácia	DESTINY-Breast01 N=184
Taxa de Resposta Objetiva Confirmada (IC 95%)	60,9% (53,4; 68,0)
Resposta Completa	6,0%
Resposta Parcial	54,9%
Doença Estável	36,4%
Doença Progressiva	1,6%
Não Avaliável	1,1%
Duração de Resposta Mediana, meses (IC 95%)*	14,8 (13,8; 16,9)
% com duração de resposta ≥ 6 meses (IC 95%) [#]	81,3% (71,9; 87,8)
Sobrevida Livre de Progressão Mediana, meses (IC 95%) [#]	16,4 (12,7; NA)

TRO IC 95% calculada utilizando método Clopper-Pearson.

IC = Intervalo de confiança.

ICs 95% calculados utilizando método Brookmeyer-Crowley.

* DR baseada na duração mediana de acompanhamento de 11,1 meses.

[#] Baseado em estimativas Kaplan-Meier.

NA = Não alcançado.

Foi observada atividade antitumoral consistente com ENHERTU[®], independentemente de terapia anterior com pertuzumabe ou status do receptor hormonal. No estudo DESTINY-Breast01 os pacientes que receberam terapia anterior com pertuzumabe apresentaram TRO confirmada de 65% (IC 95%: 55, 73), e os pacientes que não receberam terapia anterior com pertuzumabe apresentaram TRO confirmada de 54% (IC 95%: 41, 67). Os pacientes que apresentavam doença positiva para receptor hormonal na entrada do estudo apresentaram TRO confirmada de 58% (IC 95%: 47, 68), e os pacientes que apresentavam doença negativa para receptor hormonal na entrada do estudo apresentaram TRO confirmada de 66% (IC 95%: 55, 76).



DESTINY-Breast04⁴

A eficácia e segurança de ENHERTU[®] foram demonstradas no estudo clínico DESTINY-Breast04, um estudo de fase 3, randomizado, multicêntrico, aberto, que envolveu 557 pacientes adultos com câncer de mama HER2 de baixa expressão (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) metastático ou não ressecável. O estudo incluiu duas coortes: 494 pacientes com receptor hormonal positivo (RH+) e 63 pacientes com receptor hormonal negativo (RH-). Os pacientes devem ter recebido uma terapia sistêmica prévia no cenário metastático, ou desenvolvido 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 pelo menos uma terapia endócrina ou ser inelegíveis para terapia endócrina. Os pacientes foram randomizados em 2:1 para receber ENHERTU[®] 5,4 mg/kg (N = 373) por infusão intravenosa a cada três semanas ou uma quimioterapia de escolha do médico (N = 184, eribulina 51,1%, capecitabina 20,1%, gencitabina 10,3%, nab-paclitaxel 10,3%, ou paclitaxel 8,2%). A randomização foi estratificada pelo status HER2 por IHC de amostras do tumor (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), número de linhas anteriores de quimioterapia no cenário metastático (1 ou 2), e status receptor hormonal (RH)/tratamento anterior com CDK4/6i (RH+ com tratamento prévio com inibidor de CDK4/6, RH+ sem tratamento prévio com inibidor de CDK4/6 ou RH-). O tratamento foi administrado até progressão da doença, morte, retirada do consentimento, ou toxicidade inaceitável. O estudo excluiu pacientes com histórico de DPI/pneumonite que requerem tratamento com esteroides ou DPI/pneumonite na triagem, e doença cardíaca clinicamente significativa. Os pacientes também foram excluídos por metástase cerebrais não tratadas ou sintomáticas ou status de desempenho ECOG > 1.

A medida de desfecho primário de eficácia foi Sobrevida Livre de Progressão (SLP) em pacientes com câncer de mama com receptor hormonal positivo conforme avaliado pelo Comitê de Revisão Central Independente Cega (BICR), de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1). Os principais desfechos secundários de eficácia foram SLP conforme avaliado pelo BICR, de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1), na população geral (todos os pacientes com RH+ RH- randomizados), SG em pacientes com RH+ e SG na população geral. A Taxa de Resposta Objetiva (TRO), a Duração de Resposta (DR) e Desfechos Reportados por Pacientes (DRP) foram desfechos secundários.

A demografia basal e características das doenças dos pacientes no estudo DESTINY-Breast04 foram similares entre os grupos de tratamento. Dos 557 pacientes randomizados, a idade mediana foi 56,5 anos (28,4 a 80,5); 65 anos ou mais (23,5%); sexo feminino (99,6%); sexo masculino (0,4%); caucasianos (47,9%), asiáticos (40,0%), afrodescendentes (1,8%); status de desempenho ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 (54,8%) ou 1 (45,2%); IHC 1+ (57,6%), IHC 2+/ISH- (42,4%); metástase hepática (69,8%); metástase pulmonar (32,9%); metástase cerebral (5,7%). No cenário metastático, os pacientes tiveram uma mediana de 3 linhas prévias de tratamento (1 a 9); 57,6% dos pacientes receberam uma linha prévia de tratamento e 40,9% receberam duas linhas de quimioterapia prévias; 3,9% dos pacientes eram progressores precoces (progressão no cenário neo/adjuvante). Em pacientes com RH+, os pacientes tiveram uma mediana de 2 linhas prévias de tratamento endócrino (0 a 9), e 70% dos pacientes com RH+ receberam tratamento prévio com inibidor do CDK4/6.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa em SG e em SLP em pacientes randomizados para ENHERTU[®] em comparação com a quimioterapia tanto na coorte de pacientes com RH+ quanto na população geral.

Os resultados de eficácia estão sumarizados na Tabela 4 e nas Figuras 5 e 6.

Tabela 4: Resultados de eficácia do estudo DESTINY-Breast04

Parâmetro de Eficácia	Coorte de pacientes com RH+		População geral (Coorte de pacientes com RH+ e RH-)	
	ENHERTU® (5,4 mg/kg) (N=331)	Quimioterapia (N=163)	ENHERTU® (5,4 mg/kg) (N=373)	Quimioterapia (N=184)
Sobrevida Global (SG)				
Número de eventos (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Mediana, meses (95% IC)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,4; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Hazard ratio (95% IC)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
p-valor	0,0028		0,001	
SLP conforme avaliado pelo BICR				
Número de eventos (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Mediana, meses (95% IC)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Hazard ratio (95% IC)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
p-valor	p < 0,0001		P < 0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva (TRO) confirmada conforme avaliado pelo BICR				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
95% IC	47,0; 58,0	11,0; 22,8	47,1; 57,4	11,3; 22,5
n de resposta completa (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
n de resposta parcial (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Duração de resposta conforme avaliado pelo BICR				
Mediana, meses (95% IC)	10,7 (8,5; 13,7)	6,8 (6,5; 9,9)	10,7 (8,5; 13,2)	6,8 (6,0; 9,9)

IC = intervalo de confiança

Benefícios consistentes de SG e SLP foram observados em subgrupos pré-especificados, incluindo status do receptor hormonal, tratamento anterior com inibidor de CDK4/6, número de linhas de quimioterapia prévias, e status IHC 1+ e IHC 2+/ISH-. No subgrupo de pacientes com receptor hormonal negativo, a mediana de SG foi 18,2 meses (IC 95%: 13,6; não estimável) em pacientes randomizados para ENHERTU® em comparação com 8,3 meses (IC 95%: 5,6; 20,6) em pacientes randomizados para quimioterapia com um hazard ratio (HR) de 0,48 (IC 95%: 0,24; 0,95). A mediana de SLP foi 8,5 meses (IC 95%: 4,3; 11,7) em pacientes randomizados para ENHERTU® e 2,9 meses (IC 95%: 1,4; 5,1) em pacientes randomizados para quimioterapia com HR de 0,46 (IC 95%: 0,24; 0,89).

Figura 5: Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevida Global (População Geral)

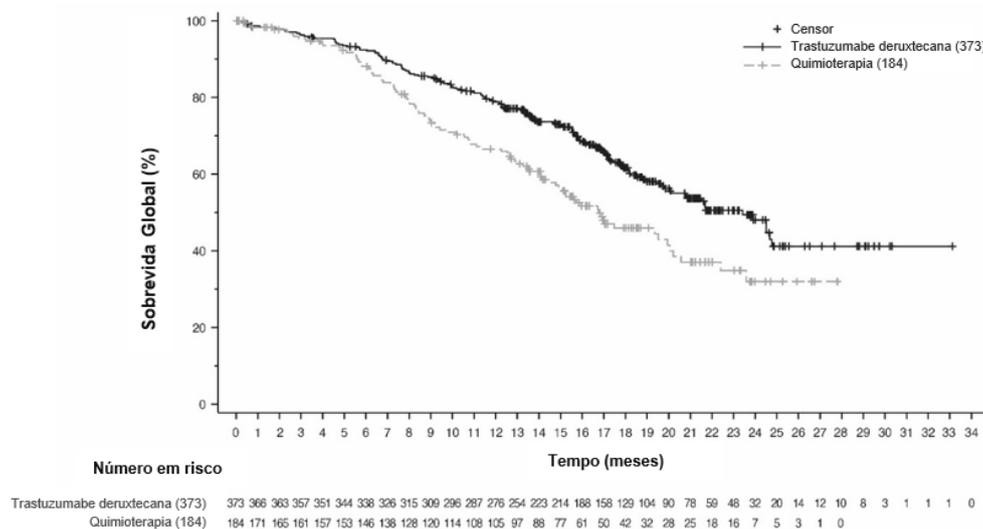
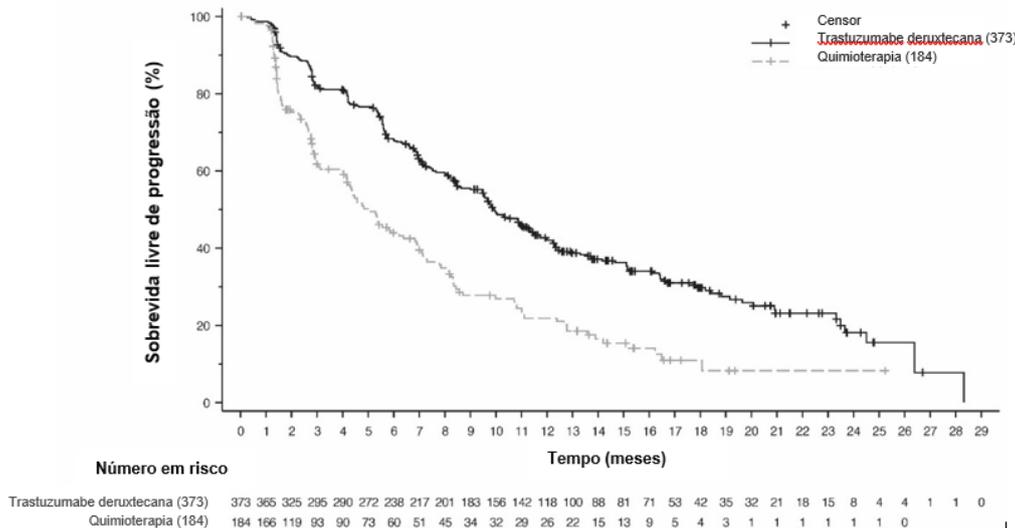


Figura 6: Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão conforme avaliado pelo BICR (População Geral)



Para os pacientes com receptor hormonal positivo que receberam ENHERTU[®], a Qualidade de Vida (QoL) relacionada à saúde foi mantida durante todo o tratamento, com pontuação média do status global de saúde (variável primária de DRP) da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (European Organization for Research and Treatment of Cancer; EORTC) permanecendo estável ao longo tempo até o ciclo 33 de tratamento (incluindo o ciclo 33 de tratamento).

Adicionalmente, o tempo para deterioração definitiva em pacientes com RH+ foi maior no braço de ENHERTU[®] em comparação com o braço de quimioterapia para todas as escalas pré especificadas da EORTC QLQ-C30, (status global de saúde, sintomas de dor, funcionamento físico, funcionamento emocional e funcional), sugerindo que ENHERTU[®] mantém a qualidade de vida por mais tempo do que a quimioterapia em pacientes com câncer de mama HER2 de baixa expressão metastático ou não ressecável. Importante notar que, na escala de status global de saúde da QLQ-C30, o tempo mediano para deterioração definitiva da situação de saúde de pelo menos 10 pontos no status global de saúde/escala de pontuação de QoL global foi de 7,6 meses (IC 95%: 5,8; 9,2) par ao braço de ENHERTU[®] versus 5,1 meses (IC 95%: 0,56; 0,92) no braço de quimioterapia (HR estratificado: 0,71 [IC 95%: 0,56; 0,92]). Na subescala de sintomas da dor da QLQ-C30, o tempo mediano para deterioração definitiva da situação de saúde de pelo menos 10 pontos em sintomas de dor foi 9,7 meses (IC 95%: 8,5; 11,1) no braço de ENHERTU[®] versus 4,4 meses (IC 95%: 2,8; 6,2) no braço de quimioterapia (HR estratificado: 0,51 [IC 95%: 0,39; 0,65]). Esses resultados são consistentes com o resultados primários e confirmam o benefício na Qualidade de Vida (QoL) de ENHERTU[®] versus quimioterapia para pacientes com câncer de mama HER2 de baixa expressão.

CPNPC irressecável ou metastático⁴

ENHERTU[®] foi avaliado no estudo clínico DESTINY-Lung01 e em dois esquemas de dose no estudo clínico DESTINY-Lung02. A dose recomendada de 5,4 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas no DESTINY-Lung02 é descrita abaixo.

A eficácia e segurança de ENHERTU[®] foram avaliadas no DESTINY-Lung02, um estudo multicêntrico de Fase 2, randomizado, de 2 braços. O estudo incluiu pacientes adultos com CPNPC metastático com mutação HER2 que receberam previamente pelo menos um regime de terapia anticâncer contendo um medicamento quimioterápico à base de platina. Os pacientes foram selecionados para tratamento com ENHERTU[®] com base na presença de mutações ativadoras de HER2 (ERBB2) em uma amostra de tumor. Os pacientes foram

randomizados 2:1 para receber ENHERTU® 5,4 mg/kg ou 6,4 mg/kg a cada 3 semanas, respectivamente. A randomização foi estratificada por tratamento prévio com receptor 1 de morte celular programada (PD-1) e/ou ligante 1 de morte celular anti programada (PD-L1) versus aqueles que não receberam nenhum. O tratamento foi administrado até progressão da doença, morte, retirada do consentimento ou toxicidade inaceitável. O estudo excluiu pacientes com histórico de DPI/pneumonite que requerem tratamento com esteroides ou DPI/pneumonite na triagem e doença cardíaca clinicamente significativa. Os pacientes também foram excluídos por metástases cerebrais não tratadas ou sintomáticas ou status de desempenho ECOG >1.

O principal resultado de eficácia foi TRO confirmada (Taxa de Resposta Objetiva), avaliada por uma revisão central independente cega (BICR: Blinded independent central review) usando RECIST v1.1. DOR (Duração de Resposta), SLP (Sobrevida livre de progressão) e SG (Sobrevivência global) foram medidas de desfechos secundários.

As características demográficas e basais da doença foram: idade mediana de 59,4 anos (variação de 31 a 84); feminino (63,7%); asiáticos (63,7%), brancos (22,5%) ou outros (13,7%); status de desempenho ECOG 0 (28,4%) ou 1 (71,6%); 97,1% tinham mutação no domínio quinase ERBB2, 2,9% no domínio extracelular; 34,3% tinham metástases cerebrais estáveis; 46,1% eram ex-fumantes, nenhum era fumante atual; 21,6% tinham ressecção pulmonar prévia. No cenário metastático, 32,4% receberam mais de 2 terapias sistêmicas anteriores, 100% receberam terapia à base de platina, 73,5% receberam terapia anti-PD-1/PD-L1 e 50,0% receberam tratamento prévio com terapia combinada de platina e terapia anti-PD-1/PD-L1.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 5. O tempo mediano para a resposta inicial foi de 1,8 meses (intervalo de 1,2 a 7 meses).

Tabela 5: Resultados de Eficácia em DESTINY-Lung02

Parâmetro de eficácia	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg N=102
Taxa de resposta objetiva confirmada	
n (%)	50 (49,0)
(IC 95%)*	39,0; 59,1
Resposta completa n (%)	1 (1,0)
Resposta parcial	49 (48,0)
Duração da resposta Mediana, meses (IC 95%)	16,8 (6,4, NE)
Sobrevida livre de progressão (SLP) por BICR	
Número de eventos (%)	44 (43,1)
Mediana, meses (IC 95%)†	9,9 (7,4, NE)
Sobrevida global (SG)	
Número de eventos (%)	37 (36,3)
Mediana, meses (IC 95%)†	19,5 (13,6, NE)

Parâmetro de eficácia	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg N=102
Sobrevida aos 12 meses (IC 95%) [‡]	67% (56,0; 76,0)

* IC de 95% da TRO calculada usando o método Clopper-Pearson

IC = intervalo de confiança, NE = não estimável

[†]IC de 95% calculado usando o método Brookmeyer-Crowley

[‡]Baseado na estimativa de Kaplan-Meier.

Câncer Gástrico Localmente Avançado ou Metastático

DESTINY-Gastric 02⁶

A eficácia e a segurança de ENHERTU[®] foram demonstradas em DESTINY-Gastric02, um estudo de Fase 2, multicêntrico, aberto e de braço único conduzido em centros na Europa e nos Estados Unidos. O estudo incluiu pacientes com adenocarcinoma gástrico ou JGE localmente avançado ou metastático HER2-positivo que progrediram em um regime anterior baseado em anti-HER2. Os pacientes deveriam ter positividade HER2 confirmada centralmente definida como IHC 3+ ou IHC 2+/ISH-positivo. O estudo excluiu pacientes com histórico de DPI/pneumonite que requereram tratamento com esteroides ou DPI/pneumonite na triagem, pacientes com histórico de doença cardíaca clinicamente significativa e pacientes com metástases cerebrais ativas. ENHERTU[®] foi administrado por infusão intravenosa de 6,4 mg/kg a cada três semanas até a progressão da doença, morte, retirada do consentimento ou toxicidade inaceitável. A medida primária do desfecho de eficácia foi a TRO confirmada avaliada pelo ICR com base no RECIST v1.1. DOR, SLP e SG foram os desfechos secundários.

Dos 79 pacientes incluídos no DESTINY-Gastric02, as características demográficas e de base da doença foram: idade média de 61 anos (intervalo de 20 a 78); 72% eram do sexo masculino; 87% eram brancos, 5,0% eram asiáticos e 1,0% eram negros ou afro-americanos. Os pacientes tiveram um status de desempenho ECOG de 0 (37%) ou 1 (63%); 34% tinham adenocarcinoma gástrico e 66% tinham adenocarcinoma JGE; 86% eram IHC 3+ e 13% eram IHC 2+/ISH-positivo, e 63% tinham metástases hepáticas. O número médio de esquemas anteriores no cenário localmente avançado ou metastático foi um.

Os resultados de eficácia para TRO, DOR, SLP e SG estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados de eficácia em DESTINY-Gastric02 (Análise Completa*)[#]:

Parâmetro de eficácia	DESTINY-Gastric02 N=79
Taxa de Resposta Objetiva Confirmada (TRO)[†] % (IC 95%) [‡]	41,8 (30,8; 53,4)
Resposta completa n (%)	4 (5,1)
Resposta parcial n (%)	29 (36,7)
Doença estável n (%)	31 (39,2)
Doença progressiva n (%)	13 (16,5)
Não avaliável n (%)	2 (2,5)

Parâmetro de eficácia	DESTINY-Gastric02 N=79
Duração da Resposta (DOR) Mediana§, meses (IC 95%)¶	8,1 (5,9, NE)
Sobrevida livre de progressão (SLP) Mediana§, meses (IC 95%)¶	5,6 (4,2; 8,3)
Sobrevida global (SG) Mediana#, meses (95% CI)¶	12,1 (9,4; 15,4)

*Inclui todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de ENHERTU®

Data de corte: 08 de Novembro de 2021

†Avaliado por revisão central independente

‡ Calculado usando o método Clopper-Pearson

§Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

¶ Calculado usando o método de Brookmeyer-Crowley

DESTINY-Gastric 01⁷

A eficácia e a segurança do ENHERTU® foram demonstradas em DESTINY-Gastric01, um estudo randomizado de Fase 2, multicêntrico, aberto e conduzido no Japão e na Coreia do Sul. O estudo incluiu pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico HER2-positivo localmente avançado ou metastático ou JGE que progrediram em pelo menos dois regimes anteriores, incluindo trastuzumabe, um agente fluoropirimidina e um agente de platina. Os pacientes foram randomizados 2:1 para receber ENHERTU® (N = 126) ou quimioterapia à escolha do médico: irinotecano (N = 55) ou paclitaxel (N = 7). A randomização foi estratificada por status HER2 (IHC 3+ ou IHC 2+/ISH-positivo), status de desempenho ECOG (0 ou 1) e região (Japão ou Coreia do Sul). ENHERTU® foi administrado por infusão intravenosa a 6,4 mg/kg a cada três semanas. A monoterapia com irinotecano foi administrada por infusão intravenosa quinzenalmente a 150 mg/m². A monoterapia com paclitaxel foi administrada por infusão intravenosa semanalmente a 80 mg/m². As amostras de tumor deveriam ter a positividade de HER2 confirmada centralmente definida como IHC 3+ ou IHC 2+/ISH-positivo. O estudo excluiu pacientes com histórico de DPI/pneumonia que requerem tratamento com esteroides ou DPI/pneumonia na triagem, pacientes com histórico de doença cardíaca clinicamente significativa e pacientes com metástases cerebrais ativas. O tratamento foi administrado até a progressão da doença, morte, retirada do consentimento ou toxicidade inaceitável. A medida primária do desfecho de eficácia foi a TRO avaliada pelo RCI (revisão central independente) com base no RECIST v1.1. A sobrevida global (SG) foi um desfecho secundário importante. SLP, DOR e TRO confirmado foram medidas de desfecho secundário adicionais.

As características demográficas e de base da doença foram semelhantes entre os braços de tratamento. Dos 188 pacientes, a idade média foi de 66 anos (intervalo de 28 a 82); 76% eram do sexo masculino; 100% eram asiáticos. Os pacientes tiveram um status de desempenho ECOG de 0 (49%) ou 1 (51%); 87% tinham adenocarcinoma gástrico e 13% tinham adenocarcinoma JGE; 76% eram IHC 3+ e 23% eram IHC 2+/ISH-positivo; 65% tinham câncer avançado inoperável; 35% tiveram câncer recorrente pós-operatório; 54% tinham metástases hepáticas; 29% tinham metástases pulmonares; a soma dos diâmetros das lesões-alvo foi <5 cm em 47%, ≥5 a <10 cm em 30% e ≥10 cm em 17%; 55% tiveram dois e 45% tiveram três ou mais regimes anteriores no cenário localmente avançado ou metastático.

A análise primária demonstrou uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa em TRO e SG no grupo tratado com ENHERTU® em comparação com o grupo tratado com quimioterapia.

Os resultados de eficácia da análise primária e atualizada estão resumidos na Tabela 7 e a curva de Kaplan-Meier para SG atualizada é mostrada na Figura 7.

Tabela 7: Resultados de eficácia em DESTINY-Gastric01 (Análise ITT)

	Análise Primária (Data de Corte: 08 de novembro de 2019)		Análise Atualizada (Data de Corte: 03 de junho de 2020)	
Parâmetro de eficácia	ENHERTU N=126	Quimioterapia de Escolha do Médico N=62	ENHERTU N=126	Quimioterapia de Escolha do Médico N=62
Taxa de Resposta Objetiva (TRO)§				
n (%)	61 (48,4)	8 (12,9)	61 (48,4)	8 (12,9)
IC 95%¶	(39,4; 57,5)	(5,7; 23,9)	(39,4; 57,5)	(5,7; 23,9)
p-valor‡,#	p<0,0001		p<0,0001**	
Resposta completa n (%)	11 (8,7)	0 (0,0)	11 (8,7)	0 (0,0)
Resposta Parcial n (%)	50 (39,7)	8 (12,9)	50 (39,7)	8 (12,9)
Doença estável n (%)	46 (36,5)	30 (48,4)	47 (37,3)	30 (48,4)
Doença Progressiva n (%)	15 (11,9)	18 (29,0)	15 (11,9)	18 (29,0)
Não avaliável n (%)	4 (3,2)	6 (9,7)	3 (2,4)	6 (9,7)
Taxa de Resposta Objetiva Confirmada (TRO)§				
n (%)	51 (40,5)	7 (11,3)	50 (39,7)	7 (11,3)
IC 95%¶	(31,8; 49,6)	(4,7; 21,9)	(31,1; 48,8)	(4,7; 21,9)
p-valor‡,#	p<0,0001		p<0,0001**	
Resposta completa n (%)	10 (7,9)	0 (0,0)	10 (7,9)	0 (0,0)
Resposta Parcial n (%)	41 (32,5)	7 (11,3)	40 (31,7)	7 (11,3)
Doença estável n (%)	55 (43,7)	31 (50,0)	57 (45,2)	31 (50,0)
Doença Progressiva n (%)	15 (11,9)	18 (29,0)	15 (11,9)	18 (29,0)
Não avaliável n (%)	5 (4,0)	6 (9,7)	4 (3,2)	6 (9,7)
Sobrevida global (SG)*				
Mediana, meses (IC 95%)†	12,5 (9,6; 14,3)	8,4 (6,9; 10,7)	12,5 (10,3; 15,2)	8,9 (6,4; 10,4)

Taxa de risco (IC 95%)‡	0,59 (0,39; 0,88)		0,60 (0,42; 0,86)	
Valor p de Log-rank estratificado‡	p=0,0097		p=0,0051**	
Sobrevida livre de progressão (SLP)§				
Mediana, meses (IC 95%)†	5,6 (4,3; 6,9)	3,5 (2,0; 4,3)	5,6 (4,3; 6,9)	3,5 (2,0; 4,3)
Taxa de risco (IC 95%)‡	0,47 (0,31; 0,71)		0,47 (0,31; 0,71)	
Duração da Resposta Confirmada (DOR)§				
Mediana, meses (IC 95%)†	11,3 (5,6, NE)	3,9 (3,0; 4,9)	12,5 (5,6, NE)	3,9 (3,0; 4,9)

IC: intervalo de confiança; NE: não estimável

*SG foi avaliado seguindo um resultado estatisticamente significativo de TRO.

†Mediana baseada na estimativa de Kaplan-Meier; IC de 95% para mediana calculada usando o método Brookmeyer-Crowley

‡Estratificado por região

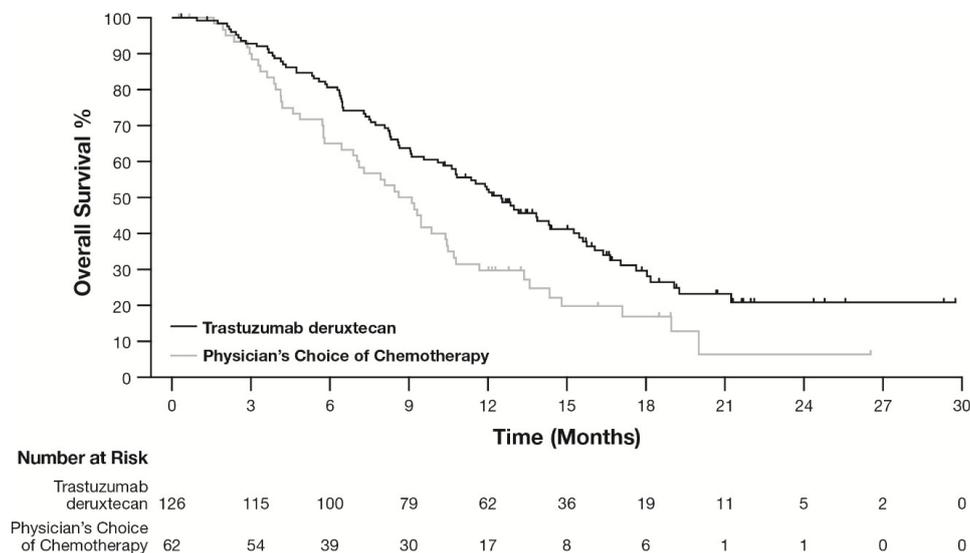
§Avaliado por revisão central independente

¶ Intervalo de confiança binomial exato de 95%

#Baseado no teste de Cochran-Mantel-Haenszel

**Valor P nominal fornecido para fins descritivos. A significância estatística foi estabelecida na análise primária para SG e ORR não confirmado.

Figura 7: Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevida Global Atualizada (Análise ITT)



Referências bibliográficas

¹ 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 deruxtecan (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).



²Relatório 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]

³ Modi S, Saura C, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 10.1056/NEJMoa1914510.

⁴ 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).

⁵ 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.

⁶ 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-Gástric02)

⁷ Relatório de estudo clínico NCT 03329690. DS-8201a em Câncer Gástrico que Expressa o Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (HER2) [DESTINY-Gástric01]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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 I. ENHERTU[®] é composto por: (1) anticorpo monoclonal humanizado IgG1 anti-HER2, com a mesma sequência de aminoácidos do trastuzumabe, covalentemente ligado ao (2) inibidor da topoisomerase I, um derivado da exatecana, por meio de (3) ligante tetrapeptídico clivável. O componente deruxtecana (DXd) do ENHERTU[®] é composto do ligante com o inibidor da topoisomerase I.

O anticorpo é produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante e o inibidor da topoisomerase I e o ligante são produzidos por síntese química. Aproximadamente 8 moléculas de deruxtecana estão ligadas a cada molécula de anticorpo.

Mecanismo de ação

ENHERTU[®] é um conjugado de anticorpo-medicamento direcionado ao receptor HER2. O anticorpo é uma IgG1 humanizada anti-HER2, conjugado à deruxtecana (DXd), um inibidor da topoisomerase I por meio de um ligante clivável tetrapeptídico. O trastuzumabe deruxtecana é estável no plasma. Após a ligação ao receptor HER2 nas células tumorais o trastuzumabe deruxtecana sofre internalização e subsequente clivagem do ligante por meio de enzimas lisossomais, que são suprarregulados em células cancerígenas. Após a liberação, o inibidor da topoisomerase I, permeável à membrana, causa dano ao DNA desencadeando morte celular por apoptose. O inibidor da topoisomerase I, um derivado da exatecana, é aproximadamente 10 vezes mais potente do que o SN-38, o metabólito ativo do irinotecano.

Efeitos farmacodinâmicos

A administração de doses múltiplas de trastuzumabe deruxtecana (6,4 mg/kg a cada três semanas) em um estudo aberto, de braço único, conduzido com 51 pacientes com câncer de mama metastático com expressão de HER2 não mostrou qualquer efeito clinicamente significativo sobre o intervalo QTc.



Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Com base na análise de farmacocinética populacional, o volume de distribuição de compartimento central (V_c) do trastuzumabe deruxtecana foi estimado em 2,69 L.

A ligação média às proteínas plasmáticas humanas do inibidor da topoisomerase I foi de aproximadamente 97% *in vitro*, e a razão de concentração sangue/plasma do inibidor da topoisomerase I foi de aproximadamente 0,6.

Metabolismo

O trastuzumabe deruxtecana sofre clivagem intracelular por enzimas lisossomais para liberar o inibidor da topoisomerase I.

É esperado que o anticorpo monoclonal humanizado IgG1 HER2 seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por vias catabólicas, da mesma forma que o IgG endógeno.

Estudos de metabolismo *in vitro* em microsomos hepáticos indicam que o inibidor da topoisomerase I é metabolizado principalmente por vias oxidativas pela CYP3A4.

Eliminação

Com base na análise de farmacocinética populacional, a depuração de trastuzumabe deruxtecana após administração intravenosa para pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo ou HER2 de baixa expressão, ou CPNPC HER2 mutado foi estimada em 0,4 L/dia e a depuração do inibidor da topoisomerase I em 18,4 L/h. A meia-vida mediana de eliminação (t_{1/2}) do trastuzumabe deruxtecana foi de 5,4-5,7 dias e a meia-vida mediana aparente do inibidor da topoisomerase I livre foi de aproximadamente 5,4-6,1 dias. *In vitro* o inibidor da topoisomerase I foi substrato da P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 e BCRP. Foi observado nas doses de 5,4 mg/kg e 6,4 mg/kg acúmulo moderado do trastuzumabe deruxtecana (aproximadamente 35% - 39% no ciclo 3 em comparação com ciclo 1).

Após administração intravenosa do inibidor da topoisomerase I em ratos, a principal via de excreção foi as fezes, por meio da bile. O inibidor da topoisomerase I foi o componente mais abundante na urina, fezes e bile. Após administração intravenosa única de trastuzumabe deruxtecana (6,4 mg/kg) em macacos, o inibidor da topoisomerase I livre foi o componente mais abundante na urina e fezes. A excreção não foi estudada em humanos.

Linearidade

A exposição ao trastuzumabe deruxtecana e ao inibidor da topoisomerase I livre, quando administrado por via intravenosa no intervalo de dose de 3,2 mg/kg a 8,0 mg/kg (aproximadamente 0,6 a 1,5 vezes a dose recomendada), aumentou proporcionalmente à dose, com variabilidade individual baixa à moderada.

Farmacocinética em populações especiais

Com base na análise de farmacocinética populacional os fatores idade (20 - 96 anos), raça, etnia (asiático/não-asiático), sexo e peso corporal não tiveram efeito clinicamente significativo na exposição ao trastuzumabe deruxtecana ou ao inibidor da topoisomerase I livre.

Insuficiência renal

Não foi conduzido estudo dedicado em pacientes com insuficiência renal. Com base na análise de farmacocinética populacional, incluindo pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina [CL_{Cr}] ≥ 60 e < 90 mL/min) ou moderada (CL_{Cr} ≥ 30 e < 60 mL/min), estimada por Cockcroft-Gault, a



farmacocinética do inibidor da topoisomerase I livre não foi afetada por insuficiência renal leve a moderada quando comparado com função renal normal ($CL_{Cr} \geq 90$ mL/min).

Insuficiência hepática

Não foi conduzido estudo dedicado em pacientes com insuficiência hepática. Com base na análise de farmacocinética populacional, níveis aumentados de AST e bilirrubina total resultaram em menor redução do inibidor da topoisomerase I. Não se espera que o impacto dessas alterações seja clinicamente significativo.

Segurança pré-clínica

Toxicologia e/ou farmacologia animal

Em um estudo de toxicidade de doses múltiplas de seis semanas em ratos, trastuzumabe deruxtecana foi administrado a cada três semanas a doses de até 197 mg/kg (aproximadamente 31 vezes a dose clínica de 5,4 mg/kg, com base na área sob a curva, ASC). Toxicidade foi observada no intestino, órgãos linfáticos/hematopoiéticos (timo, linfonodos, medula óssea), rins, pele, testículos e dentes incisivos. Todas as alterações observadas, com exceção das alterações em testículo e dentes incisivos, foram reversíveis após um período de recuperação de 9 semanas.

Em um estudo de toxicidade de doses múltiplas de três meses em macacos, trastuzumabe deruxtecana foi administrado a cada três semanas a doses de até 30 mg/kg (aproximadamente 9 vezes a dose clínica de 5,4 mg/kg, com base na ASC). Toxicidade foi observada no intestino, testículos, pele, medula óssea, rins e pulmões. Toxicidade pulmonar foi observada na maior dose (30 mg/kg) e caracterizada histopatologicamente por agregação de macrófagos alveolares espumosos e inflamação alveolar focal ou intersticial, que se mostrou reversível após um período de recuperação de três meses.

Mutagenicidade/carcinogenicidade

O componente inibidor da topoisomerase I do trastuzumabe deruxtecana foi clastogênico tanto *in vivo* no teste com micronúcleos de medula óssea de ratos, assim como *in vitro* no teste de aberração cromossômica em células pulmonares de hamster chinês. No entanto, não foi mutagênico *in vitro* no teste de mutação reversa bacteriano.

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com trastuzumabe deruxtecana.

Comprometimento da fertilidade e teratogenicidade

Não foram conduzidos estudos dedicados com o trastuzumabe deruxtecana para avaliação do seu impacto na fertilidade. Com base nos resultados dos estudos gerais de toxicidade animal, trastuzumabe deruxtecana pode comprometer a função reprodutora masculina e fertilidade.

Não foram conduzidos estudos de reprodução animal ou toxicidade de desenvolvimento com trastuzumabe deruxtecana. Com base nos resultados dos estudos gerais de toxicidade animal, tanto o trastuzumabe deruxtecana como o componente inibidor da topoisomerase I foram tóxicos para células de rápida divisão (órgãos linfáticos/hematopoiéticos, intestino ou testículos). O inibidor da topoisomerase I foi genotóxico, sugerindo potencial de embriotoxicidade e teratogenicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ENHERTU® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao trastuzumabe deruxtecana ou a qualquer dos componentes da formulação.



5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Casos de doença pulmonar intersticial (DPI) e/ou pneumonite foram relatados com ENHERTU[®] (vide item “9. Reações Adversas”). Foram relatados casos com evolução fatal.

Os pacientes devem ser orientados a relatar imediatamente no caso de tosse, dispneia, febre e/ou qualquer novo sintoma ou piora de sintomas respiratórios. Os pacientes devem ser monitorados para sinais ou sintomas de DPI/pneumonite. Qualquer evidência de DPI/pneumonite deve ser imediatamente investigada. Pacientes com suspeita de DPI/pneumonite devem ser avaliados por exame de imagem radiográfica. Consulta com pneumologista deve ser considerada. No caso de DPI/pneumonite assintomático (Grau 1), considerar tratamento com corticosteroide (por exemplo, prednisolona \geq 0,5 mg/kg/dia ou equivalente). ENHERTU[®] deve ser interrompido até que o quadro seja resolvido para Grau 0 e pode ser reiniciado de acordo com as instruções descritas na Tabela 5 (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”). No caso de DPI/pneumonite sintomático (Grau \geq 2), iniciar imediatamente tratamento com corticosteroide sistêmico (por exemplo, prednisolona \geq 1 mg/kg/dia ou equivalente) e continuar por ao menos 14 dias, seguido de redução gradual por ao menos 4 semanas. ENHERTU[®] deve ser descontinuado permanentemente em pacientes diagnosticados com DPI/pneumonite sintomático (Grau \geq 2) (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”). Pacientes com histórico de DPI/pneumonite ou com comprometimento renal moderado ou grave podem ter risco aumentado de desenvolver a doença, e devem receber monitoramento próximo (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Em pacientes tratados com ENHERTU[®] 5,4 mg/kg nos estudos clínicos realizados para múltiplos tipos de tumor (n = 1.449), DPI ocorreu em 12,5% dos pacientes, conforme avaliação por revisão independente. A maioria dos casos foi Grau 1 (3,2%) e Grau 2 (7,4%). Eventos de Grau 3 ocorreram em 0,8% dos pacientes e nenhum evento de Grau 4 ocorreu. Eventos de Grau 5 ocorreram em 1,0% dos pacientes. O tempo mediano para o início dos sintomas foi de 5,5 meses (intervalo: 0,9 a 31,5).

Em pacientes tratados com ENHERTU[®] 6,4 mg/kg em estudos clínicos em vários tipos de tumores (N = 229), DPI ocorreu em 10,9% dos pacientes conforme avaliação por revisão independente. A maioria dos casos de DPI era de Grau 1 (2,6%) e Grau 2 (6,6%). Casos de grau 3 ocorreram em 0,9% e casos de grau 4 ocorreram em 0,4% dos pacientes. Eventos de grau 5 ocorreram em 0,4% dos pacientes. Um paciente tinha DPI pré-existente que piorou após o tratamento levando a DPI de Grau 5. O tempo mediano até o primeiro início foi de 85 dias (intervalo: 36, 638).

Neutropenia

Casos de neutropenia, incluindo neutropenia febril, foram relatados nos estudos clínicos de ENHERTU[®].

O hemograma completo deve ser monitorado antes do início do tratamento com ENHERTU[®] e antes de cada dose, conforme clinicamente indicado. Pode ser necessária interrupção ou redução da dose de ENHERTU[®] de acordo com a gravidade da neutropenia (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Em pacientes tratados com ENHERTU[®] 5,4 mg/kg nos estudos clínicos realizados para múltiplos tipos de tumor (n = 1.449), neutropenia foi relatada em 35,2% dos pacientes e 17,0% apresentaram eventos de Graus 3 ou 4. O tempo mediano de início foi de 43 dias (intervalo: 1 dia a 31,9 meses), e a duração mediana do primeiro evento foi de 22 dias (intervalo: 1 dia a 17 meses). Neutropenia febril foi relatada em 0,9% dos pacientes (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Em pacientes tratados com ENHERTU[®] 6,4 mg/kg em estudos clínicos em vários tipos de tumor (N=229), neutropenia foi relatada em 49,3% dos pacientes e 36,2% tiveram eventos de Grau 3 ou 4. O tempo médio de início foi de 16 dias (intervalo: 6 a 756). Neutropenia febril foi relatada em 3,9% dos pacientes. (Ver item “8. Posologia e Modo de Usar”)



Redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo

Redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) é observada com terapias anti-HER2. A FEVE deve ser avaliada antes do início do tratamento com ENHERTU® e em intervalos regulares durante o tratamento, conforme clinicamente indicado. ENHERTU® deve ser permanentemente descontinuado no caso de FEVE < 40% ou no caso de redução absoluta confirmada de 20% em relação ao valor basal (antes do início do tratamento com ENHERTU®). ENHERTU® deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Em pacientes tratados com ENHERTU® 5,4 mg/kg nos estudos clínicos realizados para múltiplos tipos de tumor (n = 1.449), redução da FEVE foi relatada em 57 pacientes (3,9%).

Em pacientes tratados com ENHERTU® 6,4 mg/kg em vários tipos de tumores em estudos clínicos (N=669), foi notificada diminuição da FEVE em 12 pacientes (1,8%).

Gravidez e lactação

Gravidez

ENHERTU® pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Não existem dados disponíveis do uso de ENHERTU® em mulheres grávidas. No entanto, de acordo com relatos pós-comercialização, o uso de trastuzumabe (antagonista do receptor HER2) durante a gravidez resultou em casos de oligodrâmnio, que se manifestaram como hipoplasia pulmonar fetal, anormalidades esqueléticas e óbito neonatal. Com base nos achados em animais e no seu mecanismo de ação, o componente inibidor da topoisomerase I do ENHERTU® também pode causar dano embriofetal quando administrado a mulheres grávidas (vide item “3. Características Farmacológicas”).

A administração de ENHERTU® a gestantes não é recomendada e as pacientes devem ser informadas dos potenciais riscos ao feto antes de engravidarem. Mulheres que engravidarem devem imediatamente contatar seu médico. Caso uma mulher engravide durante o tratamento com ENHERTU®, ou em até sete meses após a última dose do tratamento, é recomendado monitoramento próximo.

Mulheres que recebam ENHERTU® durante a gravidez ou em até sete meses antes da concepção devem ser monitoradas para oligodrâmnio. Caso oligodrâmnio ocorra, deve ser realizado monitoramento fetal apropriado para a idade gestacional e consistente com os padrões de cuidado atuais.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Contraceção em homens e mulheres

Mulheres com potencial de engravidar devem utilizar contraceção efetiva durante o tratamento com ENHERTU® e por, pelo menos, sete meses após a última dose do tratamento.

Homens com parceiras com potencial de engravidar devem utilizar contraceção efetiva durante o tratamento com ENHERTU® e por, pelo menos, quatro meses após a última dose do tratamento.

Mulheres com potencial de engravidar

Deve-se confirmar que a paciente com potencial de engravidar não está grávida antes do início do tratamento com ENHERTU®.



Fertilidade

Não foram conduzidos com ENHERTU® estudos dedicados para avaliação do seu impacto na fertilidade. Com base nos resultados obtidos nos estudos de toxicidade animal, ENHERTU® pode prejudicar a função reprodutiva masculina e fertilidade.

Não se sabe se trastuzumabe deruxtecana ou seus metabólitos são encontrados no fluido seminal. Antes de iniciar o tratamento, pacientes do sexo masculino devem ser orientados a buscar aconselhamento sobre o congelamento de espermatozoides. Pacientes do sexo masculino não devem congelar ou doar espermatozoides durante o período de tratamento, e por pelo menos 4 meses após a última dose de ENHERTU®.

Lactação

Não se sabe se ENHERTU® é excretado no leite materno humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano, e devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes em aleitamento materno, as mulheres devem descontinuar a amamentação antes do início do tratamento com ENHERTU®. As mulheres podem iniciar o aleitamento sete meses após a última dose do tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de ENHERTU®

Estudos *in vitro* indicam que o inibidor da topoisomerase I é metabolizado principalmente pela CYP3A4 e é substrato dos seguintes transportadores: glicoproteína-P (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 e BCRP.

A coadministração com ritonavir (200 mg 2x/dia do dia 17 do ciclo 2 ao dia 21 do ciclo 3), inibidor duplo de OATP1B/CYP3A, aumentou a exposição (ASC) do trastuzumabe deruxtecana em 19% e do inibidor da topoisomerase I livre em 22%. A coadministração com itraconazol (200 mg 2x/dia do dia 17 do ciclo 2 ao dia 21 do ciclo 3), inibidor potente da CYP3A, aumentou a exposição (ASC) do trastuzumabe deruxtecana em 11% e do inibidor da topoisomerase I livre em 18%. Não se espera que o impacto dessas alterações seja clinicamente significativo.

Não é necessário ajuste de dose durante a administração concomitante de ENHERTU® com medicamentos inibidores da OATP1B ou CYP3A.

Não é esperada interação clinicamente significativa com medicamentos inibidores da P-gp, MATE2-K, MRP1 ou transportadores BCRP.

Efeitos de ENHERTU® na farmacocinética de outros medicamentos

Estudos *in vitro* indicam que o componente inibidor da topoisomerase I de ENHERTU® não inibe ou induz as principais enzimas CYP450, incluindo CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A. Estudos *in vitro* indicam que o inibidor da topoisomerase I não inibe transportadores OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP ou BSEP, mas tem efeito inibitório em OAT1 e OATP1B1 com valores de IC₅₀ de 12,7 e 14,4 µmol/L, respectivamente, que são significativamente superiores no C_{máx} de estado estacionário (0,02 µmol/L) do inibidor da topoisomerase I na dose de 5,4 mg/kg administrada a cada três semanas. Não se espera interação clinicamente significativa com fármacos que são substratos dos transportadores OAT1 ou OATP1B1.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ENHERTU® deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), até o momento da reconstituição. Não congelar. Proteger da luz.



Prazo de validade do frasco-ampola fechado

Este medicamento possui prazo de validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Prazo de validade da solução reconstituída

Recomenda-se o uso imediato da solução reconstituída. Caso não seja usada imediatamente, a solução reconstituída pode ser armazenada sob refrigeração (entre 2°C a 8°C) por até 24 horas, protegida da luz. Não congelar a solução reconstituída.

Prazo de validade da solução diluída

Recomenda-se o uso imediato da solução diluída. Caso não seja usada imediatamente, a solução diluída pode ser armazenada a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por até 4 horas, ou sob refrigeração (entre 2°C a 8°C) por até 24 horas, protegida da luz.

O tempo máximo desde a reconstituição da ampola até o fim da administração não deve ultrapassar 24 horas. O medicamento deve ser descartado caso o tempo de armazenamento exceda esse limite.

Características físicas e organolépticas

ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) é um pó liofilizado estéril, de cor branca a levemente amarelada, sem conservantes, em frasco-ampola de uso único. Medicamentos de administração parenteral devem ser inspecionados visualmente para material particulado e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o frasco-ampola permitirem.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ENHERTU® precisa ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde e administrado na forma de infusão intravenosa. ENHERTU® não deve ser administrado por injeção intravenosa direta ou em bolus. Para instruções com relação à reconstituição e diluição de ENHERTU® vide item “8. Posologia e Modo de Usar - Instruções especiais para uso e manipulação”.

Não substitua ENHERTU® por trastuzumabe ou trastuzumabe emtansina.

Seleção de pacientes para o câncer de mama HER2 com baixa expressão

Selecione pacientes para o tratamento do câncer de mama HER2 com baixa expressão metastático ou não ressecável com base no status tumoral IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-.

Seleção de pacientes para CPNPC irressecável ou metastático

Selecione pacientes para o tratamento de CPNPC irressecável ou metastático com ENHERTU® com base na presença de mutações HER2 (ERBB2) ativadoras detectadas por um teste validado.

Seleção de pacientes para adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE)

Os pacientes tratados com trastuzumabe deruxtecana para o adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica devem ter documentado o seu estado tumoral HER2-positivo, definido como uma



pontuação de 3+ por imunohistoquímica (IHC) ou uma proporção ≥ 2 por hibridização *in situ* (ISH) ou por hibridização fluorescente *in situ* (FISH) avaliadas utilizando um dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE. Se não estiver disponível um DIV com marcação CE, o estado de HER2 deve ser avaliado por um teste alternativo validado.

Posologia

A dose inicial deve ser administrada na forma de infusão intravenosa durante 90 minutos. Caso a primeira infusão seja bem tolerada, as doses subsequentes de ENHERTU[®] podem ser administradas por infusão intravenosa durante 30 minutos.

A velocidade de infusão de ENHERTU[®] deve ser diminuída ou interrompida se o paciente desenvolver sintomas relacionados à infusão. ENHERTU[®] deve ser permanentemente descontinuado no caso de reações graves à infusão.

Câncer de mama metastático

A dose recomendada de ENHERTU[®] é de 5,4 mg/kg, administrada como infusão intravenosa uma vez a cada três semanas (ciclo de 21 dias) até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Não substitua o ENHERTU[®] (trastuzumabe deruxtecana) por ou com trastuzumabe ou trastuzumabe emtansina.

CPNPC irressecável ou metastático

A dose recomendada de ENHERTU[®] é de 5,4 mg/kg, administrada como infusão intravenosa uma vez a cada três semanas (ciclo de 21 dias) até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Não substitua o ENHERTU[®] (trastuzumabe deruxtecana) por ou com trastuzumabe ou trastuzumabe emtansina.

Câncer Gástrico Localmente Avançado ou Metastático

A dose recomendada de ENHERTU[®] é de 6,4 mg/kg, administrada como infusão intravenosa uma vez a cada três semanas (ciclo de 21 dias) até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Pré-Medicação

ENHERTU[®] é emetogênico (vide item “9. Reações Adversas”), incluindo náuseas e/ou vômitos tardios. Os pacientes devem ser pré-medicados antes de cada dose de ENHERTU[®] com um regime combinado de dois ou três medicamentos para prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (por exemplo, dexametasona com antagonista do receptor 5-HT3 e/ou antagonista do receptor NK1, assim como outros medicamentos indicados para tal).

Modificações de Dose

O manejo de reações adversas pode requerer interrupção temporária, redução de dose ou descontinuação do tratamento com ENHERTU[®], conforme orientações descritas nas Tabelas 8 e 9.

A dose de ENHERTU[®] não deve ser reescalonada após redução de dose.

Tabela 8: Esquema de redução de dose

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	Descontinue o tratamento	Descontinue o tratamento.

Tabela 9: Modificações de dose por reações adversas

Reação adversa	Gravidade	Modificação do tratamento
Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	DPI/pneumonite assintomática (Grau 1)	Interromper ENHERTU [®] até que o quadro seja resolvido para Grau 0, e então: Se resolvido em até 28 dias 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 (vide Tabela 8). Considerar tratamento com corticoesteróide assim que haja suspeita de DPI/pneumonite (vide item “5. Advertências e Precauções”).
	DPI/pneumonite sintomática (≥ Grau 2)	Descontinuar permanentemente ENHERTU [®] . Iniciar tratamento com corticoesteróide assim que haja suspeita de DPI/pneumonite (vide item “5. Advertências e Precauções”).
Neutropenia	Grau 3 (< 1,0-0,5 x 10 ⁹ /L)	Interromper ENHERTU [®] até que o quadro seja resolvido para Grau 2 ou inferior, depois manter a dose.
	Grau 4 (< 0,5 x 10 ⁹ /L)	Interromper ENHERTU [®] até que o quadro seja resolvido para Grau 2 ou inferior. Reduzir um nível de dose (vide Tabela 8).
Neutropenia febril	Contagem absoluta de neutrófilos < 1 x 10 ⁹ /L e temperatura superior a 38,3°C, ou temperatura igual ou superior a 38°C por mais de uma hora	Interromper ENHERTU [®] até resolução. Reduzir um nível de dose (vide Tabela 8).
Redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE)	FEVE > 45% e redução absoluta em relação ao valor basal* de 10% a 20%	
	FEVE 40% a 45%	E redução absoluta em relação ao valor basal* inferior a 10%
		E redução absoluta em relação ao valor basal* de 10% a 20%
		Continuar tratamento com ENHERTU [®] .
		Continuar tratamento com ENHERTU [®] . Repetir avaliação de FEVE dentro de 3 semanas.
		Interromper ENHERTU [®] . Repetir avaliação de FEVE dentro de 3 semanas. Descontinuar permanentemente ENHERTU [®] se FEVE não recuperar a menos de 10% do valor basal*. Se FEVE recuperar a menos de 10% do valor basal*, reiniciar tratamento com ENHERTU [®] no mesmo nível de dose.

Reação adversa	Gravidade	Modificação do tratamento
	FEVE < 40% e redução absoluta em relação ao valor basal superior a 20%	Interromper ENHERTU®. Repetir avaliação de FEVE dentro de 3 semanas. Descontinuar permanentemente ENHERTU® se confirmada FEVE < 40% ou confirmada redução absoluta em relação ao valor basal* superior a 20%.
	Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática	Descontinuar permanentemente ENHERTU®.

Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 4.03 do Critério de Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03*, NCI CTCAE v.4.03).

Dose atrasada ou perdida

Caso uma dose planejada seja atrasada ou perdida, deve ser administrada o mais brevemente possível. Não aguardar até o próximo ciclo de dose planejado. O esquema de administração deve ser ajustado para manter um intervalo de 3 semanas entre as doses. A infusão deve ser administrada na mesma dose e velocidade tolerada pelo paciente na infusão mais recente.

Populações especiais

Uso geriátrico

Não é necessário ajuste de dose de ENHERTU® para pacientes com idade ≥ 65 anos.

Dos 1.449 pacientes tratados com dose $\geq 5,4$ mg/kg de ENHERTU® em estudos clínicos para múltiplos tipos de tumor, 24,2% tinham idade ≥ 65 anos e 4,3% tinham idade ≥ 75 anos. A incidência de reações adversas Graus 3-4 foi similar em pacientes com idade ≥ 65 anos (49,7%) e pacientes mais jovens (42,0%).

Dos 669 pacientes em estudos clínicos em vários tipos de tumores tratados com ENHERTU® 6,4 mg/kg, 39,2% tinham 65 anos ou mais e 7,6% tinham 75 anos ou mais. A incidência de reações adversas de grau 3-4 observadas em pacientes com 65 anos ou mais (59,9%) e pacientes mais jovens (62,2%) foi semelhante.

Análises de farmacocinética populacional indicam que a idade não tem efeito clínico significativo na farmacocinética do trastuzumabe deruxtecana.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de ENHERTU® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos, já que não existe uso relevante nessa população para a indicação de câncer de mama metastático.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina [CLCr] ≥ 60 e < 90 mL/min) ou moderada (CLCr ≥ 30 e < 60 mL/min). Dados limitados estão disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave. Foi observada uma maior incidência de DPI/pneumonite de Graus 1 e 2 em pacientes com insuficiência renal moderada, levando a um aumento na descontinuação do tratamento. Pacientes com insuficiência renal moderada ou grave devem ser cuidadosamente monitorados (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total \leq LSN e AST $>$ LSN, ou bilirrubina total $>$ 1-1,5 x LSN e qualquer AST). Os dados disponíveis são limitados para



realizar qualquer recomendação de ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina total > 1,5-3 x LSN e qualquer AST). Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave (bilirrubina total > 3 x LSN e qualquer AST).

LSN: Limite Superior de Normalidade.

Instruções especiais para uso e manipulação

Para evitar erros na medicação, é importante verificar o rótulo do frasco-ampola para garantir que o medicamento que está sendo preparado e administrado é ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana), e não trastuzumabe ou trastuzumabe entansina.

Procedimentos adequados para preparação de medicamentos quimioterápicos devem ser empregados. Deve ser usada técnica asséptica adequada para os procedimentos de reconstituição e diluição descritos a seguir.

Reconstituição

- Reconstitua o medicamento imediatamente antes da diluição.
- Mais de um frasco-ampola pode ser necessário para dose completa. Calcule a dose (mg), o volume total da solução reconstituída de ENHERTU® requerida e o número de frascos-ampola de ENHERTU® necessários (vide subitem “Posologia” acima).
- Utilizando uma seringa estéril, injete lentamente 5 mL de água estéril para injetáveis em cada frasco-ampola de 100 mg para obter concentração final de 20 mg/mL.
- Faça movimentos circulares suaves com o frasco-ampola até completa dissolução. Não agite.
- Caso a solução reconstituída não seja usada imediatamente, armazene-a sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) por até 24 horas, protegida da luz. Não congelar.
- O medicamento não contém conservantes. Caso não seja utilizado, descartar o produto diluído após 24 horas de armazenamento sob refrigeração.

Diluição

Cálculo para determinar o volume de ENHERTU® reconstituído para posterior diluição:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Dose de ENHERTU}^{\circledR} \times \text{Peso corpóreo do paciente (kg)}}{20 \text{ mg/mL (concentração da solução reconstituída)}}$$

- O tempo máximo desde a reconstituição da ampola até o fim da administração não deve ultrapassar 24 horas. O medicamento deve ser descartado caso o tempo de armazenamento exceda esse limite.
- Retire o volume calculado do(s) frasco(s)-ampola utilizando uma seringa estéril. Inspeção a solução reconstituída para partículas ou alteração de cor. A solução deve ser límpida e incolor a levemente amarelada. Não use o medicamento caso observe partículas visíveis ou caso a solução esteja turva ou com alteração de cor.
- Dilua o volume calculado da solução reconstituída de ENHERTU® em uma bolsa de infusão contendo 100 mL de solução de dextrose 5%. Não deve ser utilizada solução de cloreto de sódio. É recomendada a utilização de bolsa de infusão de cloreto de polivinila (PVC) ou poliolefina (copolímero de etileno e polipropileno).
- Inverta suavemente a bolsa de infusão para misturar a solução. Não agite.
- Cubra a bolsa de infusão para protegê-la da luz.
- Caso a solução diluída não seja usada imediatamente, armazene-a em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por até 4 horas a partir do início da diluição, ou sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) por até 24 horas, protegida da luz. Não congelar.
- Descartar qualquer quantidade remanescente no frasco-ampola.

Administração



- Caso a solução preparada para infusão seja armazenada sob refrigeração (2°C a 8°C), recomenda-se que a temperatura da solução seja equilibrada à temperatura ambiente antes da administração, protegida da luz.
- Administre ENHERTU® como infusão intravenosa usando apenas conjunto de infusão de poliolefina ou polibutadieno e filtro em linha de polietersulfona (PES) ou polisulfona (PS) de 0,20 ou 0,22 micron. Não administre por injeção intravenosa direta ou em bolus. Cubra a bolsa de infusão para proteger a solução da luz.

Não misture ENHERTU® com outros medicamentos ou administre outros medicamentos pela mesma linha intravenosa.

Descarte

O medicamento reconstituído não contém conservantes e é indicado para uso único. Descartar qualquer quantidade remanescente no frasco-ampola.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Solução de cloreto de sódio para infusão não deve ser utilizada para reconstituição ou diluição, pois pode causar formação de particulado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

ENHERTU 5,4 mg/kg

A segurança do ENHERTU® foi avaliada em uma população agrupada de pacientes de estudos clínicos que receberam pelo menos uma dose 5,4 mg/kg (n=1.449), nos estudos clínicos para múltiplos tipos de tumores. A duração mediana de exposição nessa população foi de 9,8 meses (0,7 – 45,1 meses).

ENHERTU 6,4 mg/kg

A segurança de ENHERTU® foi avaliada em uma população agrupada de pacientes de estudos clínicos que receberam pelo menos uma dose 6,4 mg/kg (N = 669) em estudos clínicos para múltiplos tipos de tumores. A duração mediana da exposição nessa população foi de 5,8 meses (intervalo: 0,7 a 41 meses).

Câncer de mama metastático

A segurança de ENHERTU® 5,4 mg/kg foi avaliada em uma análise agrupada de 1287 pacientes com câncer de mama metastático ou não ressecável nos estudos DS8201-A-J101 (coorte de câncer de mama, n=71), DESTINY-Breast01 (n=184), DESTINY-Breast02 (n=404), DESTINY-Breast03 (n=257), e DESTINY-Breast04 (n=371). A duração mediana de tratamento foi de 10 meses (intervalo: 0,2 a 45,1)

As características demográficas da população agrupada eram: idade mediana de 55,5 anos (intervalo: 22 a 96); 99,5% de sexo feminino; 49,2% eram brancos, 40,8% eram asiáticos, 28,6% eram negros ou afroamericanos; 56,6% apresentavam *performance status* Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 e 43,3% apresentavam *performance status* ECOG 1. Os estudos excluíram pacientes com história de DPI tratada ou com DPI no momento da triagem e pacientes com história de doença cardíaca clinicamente significativa.

Nos estudos agrupados, as reações adversas mais comuns (frequência ≥ 20%) foram náusea (75,8%), fadiga (58,3%), vômito (43,7%), alopecia (39,9%), neutropenia (35,7%), constipação (35,3%), anemia (34,7%),

diminuição de apetite (32%), diarreia (29,2%), aumento de transaminases (27,5%), dor musculoesquelética (27,2%), trombocitopenia (24,7%), leucopenia (23,9%), e dor abdominal (20,6%). Nos estudos agrupados, as reações adversas graves (frequência >1%) foram doença pulmonar intersticial (3,7%), vômitos (1,5%), anemia (1,1%), e náusea (1,1%). Houve 14 (1,1%) pacientes com reações adversas que levaram à morte, 13 atribuídas a DPI (1,0%), 3 atribuídas a pneumonia (0,2%), e 1 atribuída a neutropenia febril (0,1%).

Interrupções de dose por reações adversas ocorreram em 32,7% dos pacientes tratados com ENHERTU®. As reações adversas mais frequentes (frequência >2%) associadas com interrupção de dose foram neutropenia (14%), fadiga (5,1%), anemia (4,8%), leucopenia (4,1%), trombocitopenia (3,2%), infecção no trato respiratório superior (2,8%) e doença pulmonar intersticial (2,5%). Reduções de dose ocorreram em 20,9% dos pacientes tratados com ENHERTU®. As reações adversas mais frequentes (frequência >2%) associadas com redução de dose foram náusea (5,2%), fadiga (5,1%), neutropenia (3,6%), e trombocitopenia (2,2%). Descontinuação do tratamento por reação adversa ocorreu em 12,4% dos pacientes tratados com ENHERTU®. A reação adversa mais frequente (frequência >2%) associada com descontinuação permanente foi a doença pulmonar intersticial (9,5%).

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas observadas nos pacientes com câncer de mama metastático ou não ressecável que receberam pelo menos uma dose de ENHERTU® 5,4 mg/kg são apresentadas na Tabela 10. As reações adversas são listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos MedDRA, e categorizadas por frequência. As categorias de frequência são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), e desconhecida (frequência não pode ser estimada com base nos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade no grupo do ENHERTU®.

Tabela 10: Lista tabular de reações adversas em pacientes com câncer de mama metastático ou não ressecável tratados com trastuzumbe deruxtecana (5,4 mg/kg)

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA/Termo Preferencial ou Termo Agrupado	ENHERTU® (5,4 mg/kg) N=1287		
		Qualquer Grau (%)	Grau 3-4 (%)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Neutropenia ^a	Muito Comum	35,7	17,5
Anemia ^b	Muito Comum	34,7	9,3
Trombocitopenia ^c	Muito Comum	24,7	5,0
Leucopenia ^d	Muito Comum	23,9	6,8
Linfopenia ^e	Muito Comum	11,3	5,1
Neutropenia febril	Incomum	0,9	0,9
Distúrbios oculares			
Olho seco	Comum	5,8	0,2
Visão borrada ^f	Comum	4,5	0
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea	Muito Comum	75,8	6,1
Vômitos	Muito Comum	43,7	2,7
Constipação	Muito Comum	35,3	0,4
Diarreia	Muito Comum	29,2	2,0
Dor abdominal ^g	Muito Comum	20,6	1,0
Estomatite ^h	Muito Comum	15,2	0,8
Dispepsia	Muito Comum	11,8	0
Distensão abdominal	Comum	4,0	0
Gastrite	Comum	2,3	0,2

Flatulência	Comum	1,9	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Fadiga ⁱ	Muito Comum	58,3	8,6
Pirexia	Muito Comum	13,1	0,4
Distúrbios hepatobiliares			
Transaminases aumentadas ^j	Muito Comum	27,5	3,8
Infecções e infestações			
Infecção do trato respiratório superior ^k	Muito Comum	19,9	0,2
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos			
Reação relacionada à infusão ^l	Comum	1,3	0
Exames			
Redução de peso	Muito Comum	16,6	0,6
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	Comum	9,0	0,4
Bilirrubina sanguínea aumentada ^m	Comum	8,6	0,9
Creatinina sanguínea aumentada	Comum	3,0	0,2
Distúrbios de metabolismo e nutrição			
Hipocalemia ⁿ	Muito Comum	11,5	3,3
Diminuição de apetite	Muito Comum	32,0	1,8
Desidratação	Comum	3,0	0,5
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo			
Dor musculoesquelética ^o	Muito Comum	27,2	0,9
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia ^p	Muito Comum	19,4	0,2
Tontura	Muito Comum	10,3	0,3
Disgeusia	Comum	8,2	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Doença pulmonar intersticial ^q	Muito Comum	12,8	0,9
Tosse	Muito Comum	14,8	0,1
Espistaxe	Muito Comum	11,1	0
Dispneia	Muito Comum	10,7	0,9
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Alopecia	Muito Comum	39,9	0,2
Exantema ^r	Muito Comum	10,3	0,1
Prurido	Comum	5,4	0,1
Hiperpigmentação da pele ^s	Comum	5,0	0

MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

TP = Termo Preferencial.

¹ Não foram relatadas reações adversas Grau 5 em nenhum dos grupos.

^a Termo agrupado de neutropenia inclui TPs de neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

^b Termo agrupado de anemia inclui TPs de anemia, diminuição de hemoglobina, diminuição de hematócrito e diminuição da contagem de células vermelhas.

^c Termo agrupado de trombocitopenia inclui TPs de trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas.

^d Termo agrupado de leucopenia inclui TPs de leucopenia e diminuição da contagem de leucócitos.

^e Termo agrupado de linfopenia inclui TPs de linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos.

^f Termo agrupado de visão borrada inclui TPs de visão borrada e comprometimento visual

^g Termo agrupado de dor abdominal inclui TPs de dor abdominal, desconforto abdominal, dor gastrointestinal, dor abdominal inferior e dor abdominal superior.



- ^h Termo agrupado de estomatite inclui TPs de estomatite, úlcera aftosa, ulceração da boca, erosão da mucosa oral e erupção da mucosa oral.
- ⁱ Termo agrupado de fadiga inclui TPs de fadiga, astenia, mal-estar e letargia.
- ^j Termo agrupado de transaminases aumentadas inclui TPs de transaminases aumentadas, aspartato aminotransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada, gama-glutamil aminotransferase aumentada, teste de função hepática anormal, função hepática anormal, teste de função hepática aumentada e hipertransaminasemia.
- ^k Termo agrupado de infecção do trato respiratório superior inclui TPs de infecção do trato respiratório superior, influenza, síndrome gripal, nasofaringite, faringite, sinusite, rinite e laringite.
- ^l Termo agrupado de reações relacionadas à infusão inclui TPs de hipersensibilidade (n=2) e reação relacionada à infusão (n=15)
- ^m Termo agrupado de aumento de bilirrubina sanguínea aumentada inclui TPs de bilirrubina sanguínea aumentada, hiperbilirrubinemia, bilirrubina conjugada aumentada e bilirrubina sanguínea não conjugada aumentada.
- ⁿ Termo agrupado de hipocalcemia inclui TPs de hipocalcemia e diminuição do potássio sanguíneo
- ^o Termo agrupado de dor musculoesquelética inclui TPs de dor nas costas, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, espasmos musculares, dor óssea, dor no pescoço, dor musculoesquelética no peito e desconforto nos membros.
- ^p Termo agrupado de cefaleia inclui cefaleia, migrânea e cefaleia sinusal
- ^q Doença pulmonar intersticial inclui eventos que foram adjudicados como DPI relacionada ao medicamento para ENHERTU[®]: pneumonite, doença pulmonar intersticial, pneumonia intersticial idiopática, distúrbio pulmonar, toxicidade pulmonar, falência respiratória aguda, alveolite, pneumonite por hipersensibilidade, infiltração pulmonar, opacidade pulmonar, linfangite, pneumonia organizacional, pneumonia fúngica, fibrose pulmonar, pneumonite por radiação, falência respiratória e massa pulmonar. Eventos de DPI adjudicados de Grau 5 foram falência respiratória, falência respiratória aguda, fibrose pulmonar, linfangite, DPI e pneumonite.
- ^r Termo agrupado de exantema inclui exantema, exantema pustular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema macular e exantema pruriginoso.
- ^s Termo agrupado de hiperpigmentação da pele inclui TPs de hiperpigmentação da pele, descoloração da pele e distúrbio de pigmentação.

CPNPC irressecável ou metastático

Mutação HER2 com 5,4 mg/kg

A segurança de ENHERTU[®] foi avaliada em 101 pacientes com câncer de pulmão metastático ou irressecável com mutação HER2 que receberam ENHERTU[®] 5,4 mg/kg no DESTINY-Lung02 (Vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). A duração mediana do tratamento foi de 7,7 meses (intervalo: 0,7 a 20,8).

Nos pacientes tratados com ENHERTU[®] (N=101), a idade mediana foi de 59 anos (variação de 30 a 83); 64,4% eram do sexo feminino; 63,4% eram asiáticos, 22,8% eram brancos; e 29,7% tinham performance status ECOG 0 e 70,3% tinham status de desempenho ECOG 1. Os estudos excluíram pacientes com histórico de DPI ou DPI tratada na triagem e pacientes com histórico de doença cardíaca clinicamente significativa.

As reações adversas mais comuns (frequência $\geq 20\%$) foram náusea (67,3%), fadiga (44,6%), neutropenia (42,6%), diminuição do apetite (39,6%), anemia (36,6%), constipação (36,6%), vômitos (31,7%), leucopenia (28,7%), trombocitopenia (27,7%), diarreia (22,8%), transaminases aumentadas (21,8%) e alopecia (21,8%). As reações adversas graves mais comuns (frequência $>1\%$) foram DPI/pneumonite (4,0%), trombocitopenia (3,0%), náusea (2,0%), vômitos (2,0%) e dispneia (2,0%).

Interrupções de dose devido a reações adversas ocorreram em 28,7% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes ($>2\%$) associadas à interrupção da dose foram neutropenia (11,9%). DPI/pneumonite (5,0%), fadiga (5,0%) e anemia (4,0%). As reduções de dose ocorreram em 13,9% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes ($>2\%$) associadas à redução da dose foram neutropenia (4,0%), fadiga (3,0%) e diminuição do apetite (3,0%). A descontinuação da terapia devido a uma reação adversa ocorreu em 10,9%

dos pacientes. A reação adversa mais frequente (>2%) associada à descontinuação permanente foi DPI/pneumonite (9,9%).

Lista Tabulada de Reações Adversas

As reações adversas em pacientes com CPNPC não ressecável ou metastático com mutação HER2 que receberam pelo menos uma dose de ENHERTU® 5,4 mg/kg são apresentadas na Tabela 11. As reações adversas são listadas pelo Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) classe de sistema de órgãos (SOC) e categorias de frequência. As categorias de frequência são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 11: Lista Tabulada de Reações Adversas em Pacientes com CPNPC Irressecável ou Metastático no DESTINY-Lung02 Tratados com Trastuzumabe Deruxtecana 5,4 mg/kg

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA/Termo Preferencial ou Termo Agrupado	ENHERTU® N=101		
	Frequência	Qualquer Grau (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático			
Neutropenia ^a	Muito comum	42,6	18,8
Anemia	Muito comum	36,6	10,9
Leucopenia ^b	Muito comum	28,7	5,0
Trombocitopenia ^c	Muito comum	27,7	5,9
Linfopenia ^d	Comum	6,9	3,0
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea	Muito comum	67,3	4,0
Constipação	Muito comum	36,6	1,0
Vômito	Muito comum	31,7	3,0
Diarreia	Muito comum	22,8	1,0
Estomatite ^e	Muito comum	15,8	0
Dor abdominal ^f	Comum	9,9	0
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração			
Fadiga ^g	Muito comum	44,6	7,9
Infecções e Infestações			
Infecção do trato respiratório superior ^h	Comum	8,9	0
Investigações			
Transaminases aumentadas ⁱ	Muito comum	21,8	3,0
Distúrbios do Metabolismo e Nutrição			
Diminuição do apetite	Muito comum	39,6	2,0
Hipocalcemia	Muito comum	12,9	6,9
Distúrbios do Sistema Nervoso			
Dor de cabeça ^j	Comum	5,9	0
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais			
Doença pulmonar intersticial ^k	Muito comum	12,9	1,0
Dispneia	Comum	5,0	2,0
Epistaxe	Comum	4,0	0
Distúrbios da Pele e Tecidos Subcutâneos			
Alopecia	Muito comum	21,8	0
Rash cutâneo ^l	Comum	5,0	0

MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias

PT = termo preferido a Termo agrupado de neutropenia inclui PTs de neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.



- ^a O termo agrupado de neutropenia inclui PTs de neutropenia e contagem de neutrófilos diminuída.
- ^b O termo agrupado de leucopenia inclui PTs de leucopenia e contagem de leucócitos diminuída.
- ^c O termo agrupado de trombocitopenia inclui PTs de trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas.
- ^d O termo agrupado de linfopenia inclui PTs de linfopenia e contagem de linfócitos diminuída.
- ^e O termo agrupado de estomatite inclui PTs de estomatite e ulceração na boca.
- ^f O termo agrupado de dor abdominal inclui PTs de desconforto abdominal, dor abdominal e dor abdominal superior.
- ^g O termo fadiga agrupado inclui PTs de fadiga, astenia e mal-estar.
- ^h O termo agrupado de infecção do trato respiratório superior inclui infecção do trato respiratório superior, rinite, nasofaringite, gripe, doença semelhante à gripe, faringite e laringite.
- ⁱ O termo agrupado de transaminases aumentadas inclui PTs de alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, gama-glutamiltransferase aumentada e função hepática anormal.
- ^j O termo agrupado de cefaleia inclui PTs de cefaleia e enxaqueca.
- ^k A doença pulmonar intersticial inclui eventos que foram julgados como DPI: relacionada ao medicamento pneumonite, doença pulmonar intersticial, toxicidade pulmonar e insuficiência respiratória. Não foram relatados eventos de DPI relacionados a medicamentos de Grau 5.
- ^l O termo agrupado de rash cutâneo inclui PTs de rash e rash maculopapular.

Câncer Gástrico Localmente Avançado ou Metastático

A segurança de ENHERTU® 6,4 mg/kg foi avaliada em uma análise agrupada de 229 pacientes com adenocarcinoma gástrico HER2-positivo ou JEG localmente avançado ou metastático em DESTINY-Gastric01 (N = 125), DESTINY-Gastric02 (N = 79) e DS8201-A-J101 (coorte de câncer gástrico, N = 25).

As características da população do estudo agrupado foram as seguintes: a idade média era de 65 anos (intervalo de 20 a 82), 75% eram do sexo masculino, 67% eram asiáticos e 48% tinham um status de desempenho ECOG de 0 e 52% tinham um status de desempenho ECOG de 1. Os estudos excluíram pacientes com histórico de DPI/pneumonite que requereram tratamento com esteróides ou DPI/pneumonite na triagem e pacientes com histórico de doença cardíaca clinicamente significativa.

No DESTINY-Gastric01, os pacientes receberam por via intravenosa pelo menos uma dose de ENHERTU® (N = 125) 6,4 mg/kg uma vez a cada três semanas ou quimioterapia de escolha do médico: irinotecano (N = 55) 150 mg/m² quinzenalmente ou paclitaxel (N=7) 80 mg/m² semanalmente por 3 semanas. A duração mediana do tratamento foi de 4,6 meses (intervalo: 0,7 a 22,3) em pacientes tratados com ENHERTU® e 2,8 meses (intervalo: 0,5 a 13,1) em pacientes tratados por escolha do médico: 2,8 meses (intervalo: 0,5 a 7,4) no grupo irinotecano e 4,6 meses (intervalo: 0,9 a 13,1) no grupo paclitaxel.

Em DESTINY-Gastric02 e DS8201-A-J101, os pacientes receberam por via intravenosa pelo menos uma dose de ENHERTU® 6,4 mg/kg uma vez a cada três semanas. No DESTINY-Gastric02, a duração mediana do tratamento foi de 4,3 meses (intervalo: 0,7 a 15,9). No DS8201-A-J101, a duração mediana do tratamento foi de 4,5 meses (intervalo: 0,7 a 15,2).

Nos estudos agrupados, as reações adversas mais comuns em pacientes tratados com ENHERTU® 6,4 mg/kg (frequência ≥20%) foram náuseas (65,5%), diminuição do apetite (54,1%), fadiga (52,8%), neutropenia (49,3%), anemia (49,3%), trombocitopenia (34,5%), vômitos (32,3%), diarreia (32,2%), leucopenia (29,3%), constipação (25,8%), alopecia (22,3%) e pirexia (20,5%). As reações adversas graves mais comuns (frequência >1%) foram diminuição do apetite (7,0%), DPI (3,9%), pneumonia (3,9%), náusea (2,2%), vômito (1,7%), desidratação (1,7%), anemia (1,7%), diarreia (1,3%), dor abdominal (1,3%) e pirexia (1,3%). Houve 2 (0,9%) pacientes com reações adversas levando à morte, cada uma atribuída a DPI e pneumonia.

Interrupções de dose devido a reações adversas ocorreram em 39,3% dos pacientes tratados com 6,4 mg/kg de ENHERTU®. As reações adversas mais frequentes (>2%) associadas à interrupção da dose foram: neutropenia (17,9%), anemia (8,3%), diminuição do apetite (7,0%), leucopenia (5,2%), fadiga (4,4%), DPI (3,5%), pneumonia (3,5%), trombocitopenia (2,6%) e infecção do trato respiratório superior (2,2%). Reduções de dose ocorreram em 27,5% dos pacientes tratados com ENHERTU®. As reações adversas mais frequentes (>2%) associadas à redução da dose foram neutropenia (9,2%), diminuição do apetite (8,3%),



náusea (6,6%), fadiga (5,7%) e neutropenia febril (2,2%). A descontinuação da terapia devido a uma reação adversa ocorreu em 11,4% dos pacientes tratados com ENHERTU[®]. A reação adversa mais frequente (>2%) associada à descontinuação permanente foi DPI (6,6%).

Lista Tabelada de Reações Adversas

As reações adversas em 229 pacientes com adenocarcinoma gástrico HER2-positivo localmente avançado ou metastático ou JGE que receberam pelo menos uma dose de ENHERTU[®] 6,4 mg/kg são apresentadas na Tabela 12. As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA (SOC) e categorias de frequência. As categorias de frequência são definidas como muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 12: Lista tabulada de reações adversas em pacientes com adenocarcinoma gástrico HER2-positivo localmente avançado ou metastático ou JGE tratados com trastuzumabe deruxtecana 6,4 mg/kg

Classe de órgão do sistema MedDRA/termo preferido ou termo agrupado	DESTINY Gastric-01						ENHERTU® Câncer Gástrico HER2-positivo Agrupado N=229		
	ENHERTU® N=125			Quimioterapia de Escolha do Médico N=62			Frequência	Qualquer grau %	grau 3 ou 4ª %
	Frequência	Qualquer grau %	grau 3 ou 4ª %	Frequência	Qualquer grau %	grau 3 ou 4ª %			
Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático									
Neutropenia ^b	Muito comum	64,8	51,2	Muito comum	35,5	24,2	Muito comum	49,3	36,2
Anemia ^c	Muito comum	57,6	38,4	Muito comum	30,6	22,6	Muito comum	49,3	29,7
Leucopenia ^d	Muito comum	38,4	20,8	Muito comum	35,5	11,3	Muito comum	29,3	16,2
Linfopenia ^e	Muito comum	23,2	12,0	Comum	3,2	1,6	Muito comum	16,2	9,6
Trombocitopenia ^f	Muito comum	40,0	11,2	Comum	6,5	3,2	Muito comum	34,5	9,6
Neutropenia febril	Comum	4,8	4,8	Comum	3,2	3,2	Comum	3,9	3,9
Problemas gastrointestinais									
Náusea	Muito comum	63,2	5,6	Muito comum	46,8	1,6	Muito comum	65,5	6,1
Vômito	Muito comum	26,4	0	Comum	8,1	0	Muito comum	32,3	0,9
Diarréia	Muito comum	32,8	2,4	Muito comum	32,3	1,6	Muito comum	32,3	1,7
Dor abdominal ^g	Muito comum	15,2	0,8	Muito comum	14,5	3,2	Muito comum	15,3	1,3



Classe de órgão do sistema MedDRA/termo preferido ou termo agrupado	DESTINY Gastric-01						ENHERTU® Câncer Gástrico HER2-positivo Agrupado N=229		
	ENHERTU® N=125			Quimioterapia de Escolha do Médico N=62					
	Frequência	Qualquer grau %	grau 3 ou 4 ^a %	Frequência	Qualquer grau %	grau 3 ou 4 ^a %	Frequência	Qualquer grau %	grau 3 ou 4 ^a %
Constipação	Muito comum	24,8	0	Muito comum	24,2	0	Muito comum	25,8	0
Estomatite ^h	Muito comum	11,2	1,6	Comum	4,8	0	Comum	8,3	0,9
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração									
Fadiga ⁱ	Muito comum	55,2	8,8	Muito comum	43,5	4,8	Muito comum	52,8	6,6
Pirexia	Muito comum	24,8	0	Muito comum	16,1	0	Muito comum	20,5	0
Edema periférico	Muito comum	11,2	0	-	0	0	Comum	8,3	0
Distúrbios hepatobiliares									
Função hepática anormal	Comum	8,8	3,2	Comum	1,6	1,6	Comum	6,1	1,7
Infecções e Infestações									
Infecção do trato respiratório superior ^j	Muito comum	16,8	0,8	Muito comum	12,9	0	Muito comum	11,8	0,4
Pneumonia	Muito comum	10,4	2,4	Comum	1,6	0	Comum	8,7	2,6
Complicações de Lesões, Envenenamento e Procedimentos									
Reação relacionada à infusão ^k	Comum	1,6	0	-	0	0	Incomum	0,9	0



Classe de órgão do sistema MedDRA/termo preferido ou termo agrupado	DESTINY Gastric-01						ENHERTU® Câncer Gástrico HER2-positivo Agrupado N=229		
	ENHERTU® N=125			Quimioterapia de Escolha do Médico N=62					
	Frequência	Qualquer grau %	grau 3 ou 4ª %	Frequência	Qualquer grau %	grau 3 ou 4ª %	Frequência	Qualquer grau %	grau 3 ou 4ª %
Investigações									
Aspartato aminotransferase aumentou	Comum	9,6	2,4	Comum	4,8	0	Muito comum	10,9	1,7
Alanina aminotransferase aumentada	Comum	7,2	1,6	Comum	4,8	0	Comum	7,9	1,3
Aumento da bilirrubina no sangue	Comum	8,0	0,8	-	0	0	Comum	6,6	1,3
Sangue: Fosfatase alcalina aumentada	Comum	8,8	3,2	Comum	3,2	0	Comum	7,9	2,2
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição									
Hipocalcemia	Comum	8,0	4,0	Comum	6,5	6,5	Muito comum	10,9	3,9
Diminuição do apetite	Muito comum	60,8	16,8	Muito comum	45,2	12,9	Muito comum	54,1	12,2
Desidratação	Comum	6,4	2,4	Comum	3,2	1,6	Comum	4,4	1,3
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino									



Classe de órgão do sistema MedDRA/termo preferido ou termo agrupado	DESTINY Gastric-01						ENHERTU® Câncer Gástrico HER2-positivo Agrupado N=229		
	ENHERTU® N=125			Quimioterapia de Escolha do Médico N=62					
	Frequência	Qualquer grau %	grau 3 ou 4 ^a %	Frequência	Qualquer grau %	grau 3 ou 4 ^a %	Frequência	Qualquer grau %	grau 3 ou 4 ^a %
Doença pulmonar intersticial	Muito comum	12,8	2,4	-	0	0	Muito comum	10,9	1,3
Dispneia	Incomum	0,8	0	Comum	1,6	0	Comum	3,5	0,4
Tosse	Comum	4,8	0	Comum	3,2	0	Comum	6,6	0,4
Epistaxe	Comum	3,2	0	-	0	0	Comum	5,7	0
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo									
Alopecia	Muito comum	22,4	0	Muito comum	14,5	0	Muito comum	22,3	0
Prurido	Comum	8,0	0	Comum	3,2	0	Comum	5,7	0
Rash ^m	Comum	5,6	0	Comum	4,8	0	Comum	3,9	0

MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias PT = termo preferencial

* Data de Corte: 01 de Agosto de 2019 (J101), 03 de Junho 2020 (DESTINY-Gastric01), 09 de Abril 2021 (DESTINY Gastric02)

a Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do National Cancer Institute v.5.0 (NCI CTCAE v.5.0)

b O termo agrupado de neutropenia inclui TPs de neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

c O termo agrupado de anemia inclui TPs de anemia, hemoglobina diminuída, hematócrito diminuído e contagem de glóbulos vermelhos diminuída.

d O termo agrupado de leucopenia inclui TPs de leucopenia e diminuição da contagem de glóbulos brancos.

e O termo agrupado de linfopenia inclui TPs de linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos.

f O termo agrupado de trombocitopenia inclui TPs de trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas.

g O termo agrupado de dor abdominal inclui termos PT de dor abdominal, desconforto abdominal, dor gastrointestinal, dor abdominal inferior e dor abdominal superior.

h O termo agrupado de estomatite inclui termos PT de estomatite, úlcera aftosa, ulceração da boca, erosão da mucosa oral e formação de bolhas na mucosa oral.



i O termo agrupado de fadiga inclui TPs de fadiga, astenia e mal-estar.

j O termo agrupado de infecção do trato respiratório superior inclui termos PT de infecção do trato respiratório superior, influenza, doença semelhante à influenza, nasofaringite, faringite, sinusite e rinite.

k Os casos incluem TP de reação relacionada à infusão.

l A doença pulmonar intersticial inclui eventos que foram julgados como DPI relacionada ao medicamento: pneumonite, doença pulmonar intersticial e pneumonia.

m O termo agrupado de erupção cutânea inclui os termos PT de erupção cutânea, erupção cutânea pustulosa e erupção maculopapular.



Imunogenicidade

Assim como com todas as proteínas para fins terapêuticos, existe o potencial de imunogenicidade. Dentre todas as doses avaliadas nos estudos clínicos, 2,1% (47/2213) dos pacientes avaliados desenvolveu anticorpos para trastuzumabe deruxtecana após o tratamento com ENHERTU®. A incidência de anticorpos neutralizadores emergentes do tratamento contra trastuzumabe deruxtecana foi de 0,1% (2/2213). Não houve associação entre o desenvolvimento de anticorpos e reações alérgicas

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foi determinada a máxima dose tolerada de trastuzumabe deruxtecana. Não foram avaliadas doses únicas superiores a 8,0 mg/kg em estudos clínicos. No caso de superdosagem o paciente deve receber monitoramento próximo, e devem ser fornecidas medidas de suporte apropriadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientação.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS - 1.0454.0191
Farm. Resp.: Dra. Emile Oliveira Mariano – CRF-SP nº 58.033

Fabricado por:
Baxter Oncology GmbH
Westfalen - Alemanha

Embalado por:
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Pfaffenhofen - Alemanha

Registrado e Importado por:
Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.
Alameda Xingu, 766 - Alphaville - Barueri - SP
CNPJ nº 60.874.187/0001-84

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 055 6596
sac@dsbr.com.br
www.daiichisankyo.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ENHERTU® é uma marca registrada da Daiichi Sankyo Company, Ltd.

ENH_PO LIOF_VPS_11_16_HOSP