

**RECOMENDAÇÃO NACIONAL  
PARA ENFERMAGEM**

# **UTILIZAÇÃO E GESTÃO DO TRASTUZUMAB DERUXTECANO NA PESSOA COM CANCRO DA MAMA**



# ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Abreviaturas</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Mecanismo de ação do trastuzumab deruxtecano</b>                      | <b>7</b>  |
| <b>Indicações do trastuzumab deruxtecano</b>                             | <b>11</b> |
| <b>Revisão dos dados de eficácia</b>                                     | <b>15</b> |
| <b>Perfil de segurança</b>   | <b>19</b> |
| <b>Gestão dos procedimentos na utilização do trastuzumab deruxtecano</b> | <b>23</b> |
| Posologia e modo de administração  | 24        |
| <b>Recomendações para a gestão de eventos adversos</b>                   | <b>29</b> |
| Avaliação e monitorização do doente                                      | 30        |
| Gestão dos eventos adversos relacionados com trastuzumab deruxtecano     | 34        |
| → Náuseas e vômitos  | 34        |
| → Reações relacionadas com a perfusão                                    | 35        |
| → Alopecia   | 36        |
| → Fadiga   | 36        |
| → Identificação e minimização de eventos adversos graves                 | 37        |
| - Doença pulmonar intersticial / Pneumonite                              | 37        |
| - Neutropenia  | 39        |
| - Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda                    | 40        |
| Guia de orientação para visitas dos doentes                              | 42        |
| <b>Referências</b>   | <b>45</b> |

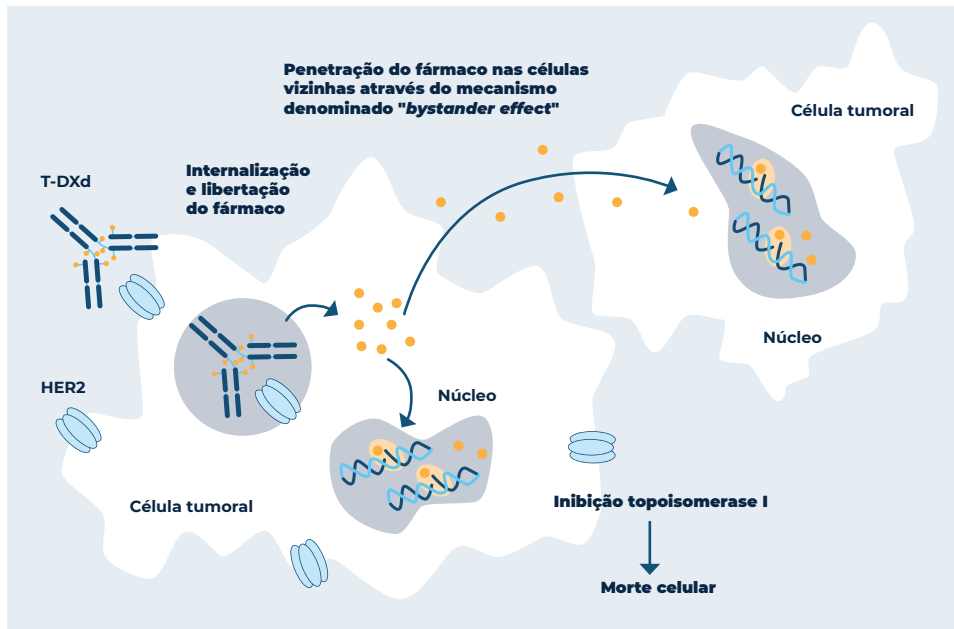


## ABREVIATURAS

|              |  |       |  |
|--------------|--|-------|--|
| 5-HT3        | Recetor da serotonina (5-hidroxitriptamina) tipo 3 | HER2  | Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano |
| ADN          | Ácido desoxirribonucleico                          | HR    | Taxa de risco (do inglês <i>hazard ratio</i> )           |
| ALT          | Alanina aminotransferase                           | RH    | Recetores hormonais                                      |
| AR           | Antagonista do recetor                             | IM    | Intramuscular  |
| AST          | Aspartato aminotransferase                         | IV    | Intravenoso  |
| CPNPC        | Cancro do pulmão de não pequenas células           | IC    | Intervalo de confiança                                   |
| DEX          | Dexametasona                                       | IgG1  | Subclasse 1 da imunoglobulina G                          |
| DPI          | Doença pulmonar intersticial                       | NA    | Não atingida   |
| DXd          | Deruxtecano  | NaCl  | Cloreto de sódio   |
| <i>ERBB2</i> | Recetor Erb-B2 Tirosina Quinase 2                  | NK1   | Neurocinina-1  |
| FEVE         | Fração de ejeção ventricular esquerda              | PES   | Polietersulfona  |
| G-CSF        | Fator estimulador de colónias de granulócitos      | PS    | Polissulfona   |
| H1           | Histamina H1                                       | QT    | Quimioterapia  |
| H2           | Histamina H2                                       | T-DM1 | Trastuzumab emtansina                                    |
|              |  | T-DXd | Trastuzumab deruxtecano                                  |



# **MECANISMO DE AÇÃO DO TRASTUZUMAB DERUXTECANO**



## MECANISMO DE AÇÃO DO TRASTUZUMAB DERUXTECANO (T-DXd)

- O T-DXd é um anticorpo-fármaco conjugado direcionado para o HER2<sup>2-4</sup>;
- É constituído por um anticorpo humanizado anti-HER2 do tipo IgG1, com a mesma sequência de aminoácidos que o trastuzumab, unido ao deruxtecano (DXd), um inibidor da topoisomerase I, através de um ligante clivável baseado num tetrapéptido. O anticorpo-fármaco conjugado é estável no plasma<sup>2-5</sup>;
- A função da porção do anticorpo é a de se ligar ao HER2 expresso na superfície de certas células tumorais<sup>2</sup>;
- Após a ligação, o complexo de T-DXd é sujeito a internalização e à clivagem intracelular do ligante, através de enzimas lisossomais que estão reguladas positivamente nas células tumorais<sup>2-4</sup>;
- Após a libertação intracelular, o DXd com permeabilidade membranar provoca lesão dos ácidos desoxirribonucleicos (ADN) e morte celular por apoptose<sup>2-5</sup>.



# **INDICAÇÕES DO TRASTUZUMAB DERUXTECANO**

## INDICAÇÕES DO TRASTUZUMAB DERUXTECANO

### CANCRO DA MAMA HER2 POSITIVO

Adultos com cancro da mama HER2 positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um ou mais regimes anteriores anti-HER2<sup>2</sup>.

### CANCRO DA MAMA HER2-LOW E HER2-ULTRALOW

Adultos com cancro da mama irressecável ou metastizado:

- positivo para os recetores hormonais, HER2-*low* ou HER2-*ultralow* que receberam, pelo menos, uma terapêutica endócrina no enquadramento metastático e que não são considerados adequados para terapêutica endócrina como a próxima linha de tratamento<sup>2</sup>;
- HER2-*low* que receberam quimioterapia anterior no enquadramento metastático ou que desenvolveram recorrência da doença durante a quimioterapia adjuvante ou no período de 6 meses após a conclusão da mesma<sup>2</sup>.

## **CANCRO DO PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC)**

Adultos com CPNPC avançado cujos tumores apresentam uma mutação ativante do HER2 (*ERBB2*) e que requerem terapêutica sistêmica após quimioterapia à base de platina, com ou sem imunoterapia<sup>2</sup>.

## **CANCRO GÁSTRICO**

Adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica HER2 positivo avançado, que receberam um regime anterior à base de trastuzumab<sup>2</sup>.



**REVISÃO  
DOS DADOS  
DE EFICÁCIA**

| <b>Estudo<br/>[ClinicalTrials.gov ID]</b>      | <b>Fase</b> | <b>População</b>  | <b>Tratamento</b>   | <b>Objetivo(s)<br/>primário(s)</b>  | <b>Objetivo(s)<br/>secundário(s)</b>  |
|--|-------------|---|---|---|---|
| DS8201-A-J101<br>[NCT02564900] <sup>6</sup>    | I           | 115 doentes com cancro de mama HER2 positivo, previamente tratados (mediana de sete linhas)   | T-DXd 5,4 mg/kg (n=49) ou T-DXd 6,4 mg/kg (n=66)                                      | Taxa de resposta objetiva: 59,5% (IC 95%, 49,7 – 68,7)  | Taxa de controlo de doença: 93,7% (IC 95%, 87,4 – 97,4)   |
| DESTINY-Breast01<br>[NCT03248492] <sup>7</sup> | II          | 184 doentes com cancro da mama HER2 positivo, irressecável e/ou metastizado, que tinham recebido dois ou mais regimes anteriores anti-HER2, incluindo trastuzumab emtansina (100%), trastuzumab (100%) e pertuzumab (65,8%) | T-DXd 5,4 mg/kg (n=184)   | Taxa de resposta objetiva: 60,9% (IC 95%, 53,4 – 68,0)  | Duração de resposta: 14,8 meses (IC 95%, 13,8 – 16,9)<br><br>Sobrevivência livre de progressão: 16,4 meses (IC 95%, 12,7 – NA)  |
| DESTINY-Breast02<br>[NCT03523585] <sup>8</sup> | III         | 608 doentes com cancro da mama HER2 positivo, irressecável ou metastizado, resistentes ou refratários à terapêutica anterior com T-DM1  | T-DXd 5,4 mg/kg (n=406) vs. Tratamento à escolha do investigador <sup>1</sup> (n=202) | Sobrevivência livre de progressão: 17,8 meses (IC 95%, 14,3 – 20,8) vs. 6,9 meses (IC 95%, 5,5 – 8,4) | Sobrevivência global: 39,2 meses (IC 95%, 32,7 – NA) vs. 26,5 meses (IC 95%, 21,0 – NA)<br><br>Taxa de resposta objetiva: 70% (IC 95%, 65,0 – 74,1) vs. 29% (IC 95%, 23,0 – 36,0) |

A sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão, assim como a duração de resposta são apresentados sob a forma de mediana.

<sup>1</sup> Capecitabina + trastuzumab, capecitabina + lapatinib.

| Estudo<br>[ClinicalTrials.gov ID]               | Fase | População   | Tratamento   | Objetivo(s)<br>primário(s)   | Objetivo(s)<br>secundário(s)  |
|---|------|---|--|--|---|
| DESTINY-Breast03<br>[NCT03529110] <sup>9</sup>  | III  | 524 doentes com cancro da mama HER2 positivo, irressecável ou metastizado, que receberam terapêutica anterior com trastuzumab e um taxano para a doença metastática, ou que desenvolveram recorrência da doença durante ou no período de 6 meses após terem concluído a terapêutica adjuvante | T-DXd 5,4 mg/kg (n=261)<br>vs.<br>T-DM1 3,6 mg/kg (n=263)  | Doentes vivos sem progressão de doença aos 12 meses: 75,8% (IC 95%, 69,8 – 80,7)<br>vs.<br>34,1% (IC 95%, 27,7 – 40,5) | Sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador: 25,1 meses vs. 7,2 meses (HR: 0,26; IC 95%, 0,20 – 0,35; P<0,001)<br><br>Taxa de resposta objetiva: 79,7% (IC 95%, 74,3 – 84,4) vs. 34,2% (IC 95%, 28,5 – 40,3)   |
| DESTINY-Breast04<br>[NCT03734029] <sup>10</sup> | III  | 557 doentes adultos com cancro da mama com baixa expressão de HER2, irressecável ou metastizado, previamente tratados (mediana de 3 linhas) divididos em 2 coortes:<br><br>→ 494 doentes RH+<br><br>→ 63 doentes RH-  | T-DXd 5,4 mg/kg (n=331 RH+; n= 40 RH-) vs. Tratamento à escolha do investigador <sup>2</sup> (n= 163 RH+; n= 18 RH-) | Sobrevivência livre de progressão no subgrupo RH+: 10,1 meses (IC 95%, 9,5 – 11,5) vs. 5,4 meses (IC 95%, 4,4 – 7,1)   | Sobrevivência livre de progressão na população global: 9,9 meses (IC 95%, 9,0 – 11,3) vs. 5,1 meses (IC 95%, 4,2 – 6,8)<br><br>Sobrevivência global na população global: 23,4 meses (IC 95%, 20,0 – 24,8) vs. 16,8 meses (IC 95%, 14,5 – 20,0)<br><br>Sobrevivência global no subgrupo RH+: 23,9 meses (IC 95%, 20,8 – 24,8) vs. 17,5 meses (IC 95%, 15,2 – 22,4) |

A sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão, assim como a duração de resposta são apresentados sob a forma de mediana.

<sup>2</sup> Capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel, ou nab-paclitaxel.



# PERFIL DE SEGURANÇA

| <b>Estudo<br/>[ClínicalTrials.gov ID]</b>      | <b>Fase</b> | <b>População</b>               | <b>Eventos<br/>adversos mais<br/>frequentemente n (%)</b>  | <b>Eventos adversos<br/>Grau ≥ 3 mais<br/>frequentemente n (%)</b>  | <b>Eventos adversos de<br/>especial interesse n (%)</b>   |
|--|-------------|--------------------------------|--|---|---|
| DS8201-A-J101<br>(NCT02564900) <sup>6</sup>    | I           | N=115<br><br>HER2<br>positivo  | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Náuseas 91 (79%)</li> <li>→ Redução de apetite 64 (56%)</li> <li>→ Vômitos 60 (52%)</li> <li>→ Alopecia 54 (47%)</li> <li>→ Fadiga 51 (44%)</li> <li>→ Anemia 45 (40%)</li> </ul>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Anemia 19 (17%)</li> <li>→ Neutropenia 16 (14%)</li> <li>→ Leucopenia 10 (9%)</li> <li>→ Trombocitopenia 9 (8%)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Aumento da AST 29 (25%)</li> <li>→ Aumento da ALT 23 (20%)</li> <li>→ Aumento da bilirrubina 4 (3%)</li> <li>→ Prolongamento do intervalo QT 10 (9%)</li> <li>→ Doença pulmonar intersticial (DPI) 6 (5%)</li> <li>→ Pneumonia organizativa 6 (5%)</li> <li>→ Pneumonite 8 (7%)</li> <li>→ Reações relacionadas com a perfusão 2 (2%)</li> </ul> |
| DESTINY-Breast01<br>(NCT03248492) <sup>7</sup> | II          | N= 184<br><br>HER2<br>positivo | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Náuseas 143 (77,7%)</li> <li>→ Fadiga 91 (49,5%)</li> <li>→ Alopecia 89 (48,4%)</li> <li>→ Vômitos 84 (45,7%)</li> <li>→ Obstipação 66 (35,9%)</li> <li>→ Neutropenia 64 (34,8%)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Neutropenia 38 (20,7%)</li> <li>→ Anemia 16 (8,7%)</li> <li>→ Náuseas 14 (7,6%)</li> <li>→ Leucopenia 12 (6,5%)</li> <li>→ Linfopenia 12 (6,5%)</li> <li>→ Fadiga 11 (6%)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ DPI 25 (13,6%)</li> <li>→ Prolongamento do intervalo QT 9 (4,9%)</li> <li>→ Reações relacionadas com a perfusão 4 (2,2%)</li> <li>→ Diminuição da fração de ejeção 3 (1,6%)</li> </ul>   |

| <b>Estudo<br/>[ClinicalTrials.gov ID]</b>       | <b>Fase</b> | <b>População</b>   | <b>Eventos<br/>adversos mais<br/>frequentemente n (%)</b>   | <b>Eventos adversos<br/>Grau <math>\geq</math> 3 mais<br/>frequentemente n (%)</b>   | <b>Eventos adversos<br/>de especial interesse<br/>n (%)</b>  |
|---|-------------|--|---|--|--|
| DESTINY-Breast02<br>(NCT03523585) <sup>8</sup>  | III         | N= 608<br>HER2<br>positivo                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Náuseas 293 (73%)</li> <li>→ Vômitos 152 (38%)</li> <li>→ Alopecia 150 (37%)</li> <li>→ Fadiga 147 (36%)</li> <li>→ Diarreia 109 (27%)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Redução da contagem de neutrófilos 43 (11%)</li> <li>→ Anemia 32 (8%)</li> <li>→ Neutropenia 31 (8%)</li> <li>→ Náuseas 27 (7%)</li> </ul>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ DPI 42 (10%)</li> <li>→ Insuficiência ventricular esquerda 18 (4%)</li> </ul>                                     |
| DESTINY-Breast03<br>(NCT03529110) <sup>9</sup>  | III         | N= 524<br>HER2<br>positivo                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Náuseas 187 (72,8%)</li> <li>→ Fadiga 115 (44,7%)</li> <li>→ Vômitos 113 (44,0%)</li> <li>→ Neutropenia 110 (42,8%)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Neutropenia 49 (19,1%)</li> <li>→ Trombocitopenia 18 (7,0%)</li> <li>→ Leucopenia 17 (6,6%)</li> <li>→ Náuseas 17 (6,6%)</li> <li>→ Anemia 15 (5,8%)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Aumento da AST 60 (23,3 %)</li> <li>→ Aumento da ALT 50 (19,5%)</li> <li>→ DPI / pneumonite 27 (10,5%)</li> </ul> |
| DESTINY-Breast04<br>(NCT03734029) <sup>10</sup> | III         | N= 371<br>HER2-low<br>( <i>safety<br/>analysis<br/>dataset</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Náuseas 271 (73,0%)</li> <li>→ Fadiga 177 (47,7%)</li> <li>→ Alopecia 140 (37,7%)</li> <li>→ Vômitos 126 (34,0%)</li> <li>→ Neutropenia 123 (33,2%)</li> <li>→ Anemia 123 (33,2%)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Neutropenia 51 (13,7%)</li> <li>→ Anemia 30 (8,1%)</li> <li>→ Fadiga 28 (7,5%)</li> <li>→ Leucopenia 24 (6,5%)</li> <li>→ Trombocitopenia 19 (5,1%)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ DPI / pneumonite 45 (12,1%)</li> <li>→ Diminuição da fração de ejeção 17 (4,6%)</li> </ul>                        |



**GESTÃO DA  
ADMINISTRAÇÃO  
DO TRASTUZUMAB  
DERUXTECANO**

## POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

- A dose recomendada de T-DXd, no tratamento do cancro da mama, é de **5,4 mg/kg administrada por perfusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas** (ciclo de 21 dias) até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável<sup>2</sup>.
- O T-DXd deve ser **reconstituído imediatamente antes da administração, diluído em solução de glucose a 5% e administrado usando um sistema opaco** para proteção da luz e um filtro de polietersulfona (PES) ou de polissulfona (PS) em linha, de 0,20 ou 0,22  $\mu\text{m}^2$ .
- Se não for imediatamente utilizado, deve ser conservado à temperatura ambiente ( $\leq 30\text{ }^\circ\text{C}$ ) até 4 horas, incluindo preparação e perfusão, ou no frigorífico ( $2^\circ\text{C}$ - $8^\circ\text{C}$ ) até 24 horas, protegido da luz. Não deve ser congelado<sup>2</sup>.



**UMA VEZ A CADA  
3 SEMANAS  
(ciclo de 21 dias)**



- A dose inicial deve ser administrada na forma de uma perfusão intravenosa de 90 minutos. Se a perfusão anterior for bem tolerada, as doses subsequentes de T-DXd podem ser administradas na forma de perfusões de 30 minutos<sup>2</sup>.
- Não existe tempo de vigilância recomendado<sup>11</sup>.
- A velocidade da perfusão de T-DXd deve ser diminuída ou interrompida se o doente desenvolver sintomas relacionados com a perfusão<sup>2</sup>.
- Recomenda-se a descontinuação permanente do T-DXd no caso de reações graves à perfusão<sup>2</sup>.

## ATRASO OU OMISSÃO DE UMA DOSE

O T-DXd deve ser administrado logo que possível, sem aguardar até ao ciclo planeado seguinte<sup>2</sup>.



O esquema de administração deve ser ajustado de forma a manter um intervalo de 3 semanas entre as doses<sup>2</sup>.



A perfusão deverá ser administrada na dose e velocidade que o doente tolerou na perfusão mais recente<sup>2</sup>.

## PRÉ-MEDICAÇÃO

- O T-DXd apresenta potencial emetogénico, incluindo a possibilidade de provocar náuseas e/ou vômitos tardios<sup>2</sup>.
- Antes de cada dose de T-DXd, os doentes **devem ser pré-medicados com um esquema de associação de dois ou três medicamentos** (p. ex., dexametasona e um antagonista do recetor da serotonina (5-HT<sub>3</sub>) e/ou um antagonista do recetor da neurocinina-1 (NK1), assim como outros medicamentos, conforme indicado) para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia<sup>2</sup>.

## MODIFICAÇÕES DE DOSE

→ O tratamento das reações adversas pode exigir a interrupção temporária, redução da dose ou descontinuação do tratamento com T-DXd, conforme a tabela abaixo<sup>2</sup>.

| Esquema para redução da dose             | Cancro da mama            |
|--|---------------------------|
| Dose inicial recomendada                 | 5,4 mg/kg                 |
| Primeira redução da dose                 | 4,4 mg/kg                 |
| Segunda redução da dose                  | 3,2 mg/kg                 |
| Necessidade de redução adicional da dose | Descontinuar o tratamento |

Adaptado de 2

→ A dose de T-DXd não deve ser novamente aumentada após ter sido efetuada uma redução da dose<sup>2</sup>.



**RECOMENDAÇÕES  
PARA A GESTÃO DE  
EVENTOS ADVERSOS**

## AVALIAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DO DOENTE

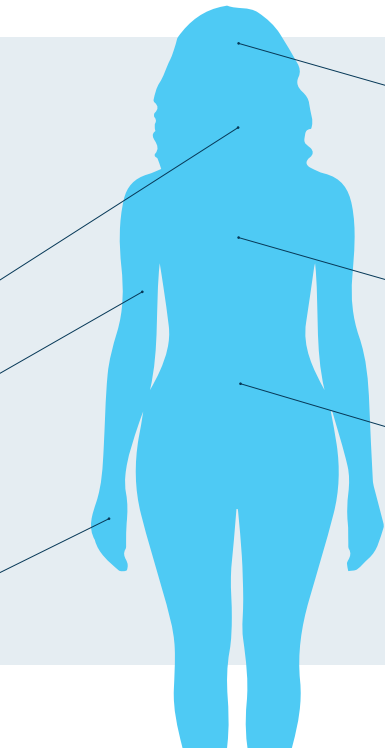


É importante esclarecer os doentes que identificar e comunicar imediatamente qualquer sintoma (incluindo aqueles não mencionados abaixo) pode ajudar a prevenir o agravamento de alguns eventos adversos, bem como reduzir a necessidade de modificações de dose, possibilitando assim a continuidade do tratamento<sup>11</sup>.

### SINAIS E SINTOMAS DE POTENCIAIS REAÇÕES ADVERSAS MUITO FREQUENTES COM TRASTUZUMAB DERUXTECANO

(≥1 EM 10 DOENTES)

- Mucosa comprometida (estomatite)<sup>2</sup>
- Dor musculoesquelética<sup>2</sup>
- Processo corporal comprometido (anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hipocalemia, aumento das transaminases)<sup>2</sup>



→ Alopecia<sup>2</sup>

→ Fadiga<sup>2</sup>

→ Dor (cefaleia)<sup>2</sup>

→ Febre/pirexia<sup>2</sup>

→ Doença pulmonar intersticial; Tosse<sup>2</sup>

→ Infecção das vias respiratórias superiores<sup>2</sup>

→ Diminuição da fração de ejeção  
ventricular esquerda<sup>2</sup>

→ Dor epigástrica (dispepsia)<sup>2</sup>

→ Náuseas e/ou vômitos<sup>2</sup>

→ Diminuição do apetite; Peso diminuído<sup>2</sup>

→ Obstipação ou diarreia<sup>2</sup>

→ Dor abdominal<sup>2</sup>

## OUTRAS REAÇÕES ADVERSAS FREQUENTES:

- Infecções e infestações (pneumonia)<sup>2</sup>;
- Doenças do sangue e do sistema linfático (linfopenia, neutropenia febril, pancitopenia)<sup>2</sup>;
- Doenças do metabolismo e da nutrição (desidratação)<sup>2</sup>;
- Doenças do sistema nervoso (tonturas, digeusia)<sup>2</sup>;
- Afeções oculares (olho seco, visão turva)<sup>2</sup>;
- Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (dispneia, epistaxe)<sup>2</sup>;
- Doenças gastrointestinais (distensão abdominal, gastrite, flatulência)<sup>2</sup>;
- Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos (erupção cutânea, prurido, hiperpigmentação cutânea)<sup>2</sup>;
- Aumento da fosfatase alcalina sérica, aumento da bilirrubina sérica, aumento da creatinina sérica<sup>2</sup>;
- Reações relacionadas com a perfusão do medicamento<sup>2</sup>.
- Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (dispneia, epistaxe)<sup>2</sup>;
- Edema periférico<sup>2</sup>.

## É IMPORTANTE PERCEBER SE:



Os sinais e os sintomas já se encontravam presentes antes do tratamento<sup>11</sup>;



Os sinais e os sintomas já se encontravam presentes antes do tratamento, mas agravaram-se após início do tratamento com T-DXd<sup>11</sup>;



Os sinais e os sintomas surgiram após início do tratamento com T-DXd<sup>11</sup>.

## GESTÃO DOS EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS COM TRASTUZUMAB DERUXTECANO

|   | Pré-administração do T-DXd  | Dias 2 a 4   | Dias 5 a 21  |
|---|---|--|--|
| <b>Náuseas e vômitos<sup>2,12</sup></b> | <p>→ 1º ciclo (e ciclos subsequentes, se adequado):<br/>AR 5-HT3 + DEX <sup>2,12</sup></p> <p>→ Se inadequado:<br/>AR NK1 + AR 5-HT3 + DEX ± olanzapina <sup>2,12</sup></p> | <p>→ 1º ciclo:<br/>DEX ± metoclopramida ou AR 5-HT3 <sup>2,12</sup></p> <p>→ Se inadequado:<br/>AR NK1 + AR 5-HT3 ± DEX ou DEX ± metoclopramida ± olanzapina <sup>2,12</sup></p> | <p>→ Início tardio:<br/>Olanzapina ou metoclopramida ± DEX <sup>2,12</sup></p> |

Considerar outras medidas não farmacológicas segundo o protocolo da instituição<sup>11</sup>.

|   | <b>Pré-administração do T-DXd</b>   | <b>Perfusão</b>  |
|---|---|--|
| <b>Reações relacionadas com a perfusão<sup>12</sup></b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Colheita da história clínica (com identificação de história de alergias e tratamentos concomitantes)<sup>11, 12</sup>.</li> <li>→ Profilaxia de acordo com o protocolo local em vigor<sup>11, 12</sup>.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Primeira perfusão, 90 minutos; se bem tolerada, as perfusões subsequentes podem durar 30 minutos<sup>2, 12</sup>.</li> <li>→ Para grau 1 ou 2, reduzir a velocidade de perfusão em 50% ou parar<sup>2, 12</sup>.</li> <li>→ Se houver suspeita de anafilaxia, siga as orientações locais [ativação de equipa de emergência, avaliação da via aérea, respiração, circulação, estado de consciência, administração de adrenalina 1:1000 (1 mg/ml) 0,5 mL IM, repetida a cada 5 min se hipotensão grave), acesso venoso e iniciar fluidoterapia (NaCl 0,9%, 1-2 L IV ao ritmo de 5-10 mL/kg durante os primeiros 5 minutos), antagonistas H1/ H2 se manifestações cutâneas (clemastina 2 a 5 mg IV ou IM)<sup>11</sup>.</li> </ul> |
| Considerar outras medidas não farmacológicas segundo o protocolo da instituição <sup>11</sup> . |   |  |




|   | Pré-administração do T-DXd   | Perfusão   |
|---|--|--|
| <b>Alopecia<sup>11, 12</sup></b>  | → Sugerir iniciar o <i>scalp cooling</i> 20-45 minutos antes da perfusão <sup>11, 12</sup> . | → Continuar o <i>scalp cooling</i> 20-150 minutos depois da perfusão <sup>11, 12</sup> . |
| Considerar outras medidas não farmacológicas segundo o protocolo da instituição <sup>11</sup> . |  |  |

|   | Pré-administração do T-DXd  | Dias 2 a 21  |
|---|---|--|
| <b>Fadiga<sup>11, 12</sup></b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Realizar avaliação completa (histórico clínico, sintomas, etc.)<sup>11, 12</sup>.</li> <li>→ Informar os doentes sobre as expectativas em relação à fadiga associadas aos tratamentos oncológicos<sup>11</sup>.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Seguir as orientações de tratamento se for encontrado fator potencialmente tratável<sup>11, 12</sup>.</li> <li>→ Prestar especial atenção a alterações do grau da fadiga<sup>11</sup>.</li> <li>→ Educar o doente e o cuidador sobre formas de gerir a fadiga<sup>11, 12</sup>.</li> <li>→ Incentivar a atividade física e intervenções psicossociais<sup>11, 12</sup>.</li> <li>→ Considerar intervenções farmacológicas de curto prazo em doentes com cancro metastático<sup>11, 12</sup>.</li> </ul> |
| Considerar outras medidas não farmacológicas segundo o protocolo da instituição <sup>11</sup> . |   |  |

## IDENTIFICAÇÃO E MINIMIZAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES

### DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL (DPI)/ PNEUMONITE

- Foram observados casos de DPI e/ou pneumonite com T-DXd, que em 1,1% dos doentes foram fatais<sup>2</sup>.
- O diagnóstico precoce e o controlo adequado dos acontecimentos de DPI/Pneumonite são essenciais para minimizar desfechos graves. Os doentes devem ser atentamente monitorizados e aconselhados a notificar imediatamente sinais e sintomas de DPI/pneumonite<sup>2</sup>.

| Monitorizar  | Confirmar  | Gerir  |
|--|--|--|
|   |   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Tosse<sup>2</sup></li> <li>→ Dispneia<sup>2</sup></li> <li>→ Febre<sup>2</sup></li> <li>→ Quaisquer novos sintomas respiratórios ou agravamento dos mesmos<sup>2</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Diagnóstico diferencial<sup>2</sup></li> <li>→ Considerar consulta com Pneumologista<sup>2</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ DPI grau 1: interromper T-DXd e considerar tratamento com corticosteroides<sup>2</sup></li> <li>→ DPI grau ≥ 2: descontinuar T-DXd e iniciar tratamento com corticosteroides<sup>2</sup></li> </ul> |

**DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL (DPI)/PNEUMONITE**

|                                  | <b>Gravidade</b>                               | <b>Modificações do tratamento</b>  |
|----------------------------------|--|--|
| <b>DPI/pneumonia<sup>2</sup></b> | DPI/pneumonia assintomática (Grau 1)           | <p>Interromper T-DXd até à resolução para Grau 0, depois:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Se resolvida num período igual ou inferior a 28 dias relativamente à data de início, manter a dose<sup>2</sup>;</li> <li>→ Se resolvida num período superior a 28 dias relativamente à data de início, reduzir a dose um nível<sup>2</sup>;</li> <li>→ Considerar o tratamento com corticosteroides logo que haja suspeita de DPI/pneumonia<sup>2</sup>.</li> </ul> |
|                                  | DPI/pneumonia sintomática (Grau 2 ou superior) | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Descontinuar permanentemente T-DXd<sup>2</sup>;</li> <li>→ Iniciar imediatamente o tratamento com corticosteroides logo que haja suspeita de DPI/pneumonia<sup>2</sup>.</li> </ul>  |

## NEUTROPENIA

Foram observados, nos ensaios clínicos de T-DXd, casos de neutropenia, incluindo neutropenia febril com evolução fatal. Devem ser monitorizados os hemogramas completos antes do início do tratamento com T-DXd, antes de cada dose, e conforme clinicamente indicado<sup>2</sup>.

|   | Gravidade  | Modificações do tratamento   |
|---|--|--|
| <b>Neutropenia</b> <sup>2,12</sup>        | Grau 3 (contagem absoluta de neutrófilos entre $1,0-0,5 \times 10^9/l$ ) <sup>2,12</sup>   | → Interromper T-DXd até à resolução para Grau 2 ou inferior, depois manter a dose <sup>2,12</sup>                        |
|   | Grau 4 (contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$ ) <sup>2,12</sup>  | → Interromper T-DXd até à resolução para Grau 2 ou inferior <sup>2,12</sup><br>→ Reduzir a dose um nível <sup>2,12</sup> |
| <b>Neutropenia febril</b> <sup>2,12</sup> | Contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1,0 \times 10^9/l$ e temperatura superior a $38,3^\circ\text{C}$ ou uma temperatura persistente de $38^\circ\text{C}$ ou superior durante mais do que uma hora <sup>2</sup> . | → Interromper T-DXd até à resolução <sup>2,12</sup><br>→ Reduzir a dose um nível <sup>2,12</sup>                         |

Profilaxia com G-CSF para doentes com complicações neutropénicas prévias, mas não administrada rotineiramente a doentes com neutropenia afebril<sup>12</sup>.

## **DIMINUIÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA (FEVE)**

Observou-se diminuição da FEVE com as terapêuticas anti-HER2. Aconselha-se a realização de testes padrão da função cardíaca para avaliar a FEVE antes do início do tratamento com T-DXd e em intervalos regulares durante o tratamento, conforme clinicamente indicado<sup>2</sup>.

A gestão da diminuição da FEVE pode ser feita através de modificações de dose<sup>2</sup>.

|                                       | Pré-administração de T-DXd   | Gravidade  | Modificações do tratamento  |  |
|---------------------------------------|--|--|---|--|
| <b>Diminuição FEVE<sup>2,12</sup></b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Avaliar a FEVE antes de iniciar o tratamento<sup>12</sup></li> <li>→ Reavaliar a cada 3-4 meses<sup>12</sup></li> </ul> | FEVE superior a 45% e diminuição absoluta em relação ao valor inicial de 10% a 20% <sup>2,12</sup> | → Continuar o tratamento com T-DXd <sup>2,12</sup> .  |  |
|                                       |  |  | E diminuição absoluta em relação ao valor inicial inferior a 10% <sup>2,12</sup> .                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Continuar o tratamento com T-DXd<sup>2,12</sup>.</li> <li>→ Repetir a avaliação da FEVE ao fim de 3 semanas<sup>2,12</sup>.</li> </ul>  |
|                                       |  | FEVE de 40% a 45% <sup>2,12</sup>  | E diminuição absoluta em relação ao valor inicial de 10% a 20% <sup>2,12</sup> .                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Interromper o tratamento com T-DXd<sup>2,12</sup>.</li> <li>→ Repetir a avaliação da FEVE ao fim de 3 semanas<sup>2,12</sup>.</li> <li>→ Se a FEVE não tiver recuperado para os 10% em relação ao valor inicial, descontinuar permanentemente T-DXd<sup>2,12</sup>.</li> <li>→ Se a FEVE recuperar para os 10% em relação ao valor inicial, reiniciar o tratamento com T-DXd na mesma dose<sup>2,12</sup>.</li> </ul> |
|                                       |  |  | FEVE inferior a 40% ou diminuição absoluta em relação ao valor inicial superior a 20% <sup>2,12</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Interromper o tratamento com T-DXd<sup>2,12</sup>.</li> <li>→ Repetir a avaliação da FEVE ao fim de 3 semanas<sup>2,12</sup>.</li> <li>→ Caso se confirme uma FEVE inferior a 40% ou uma diminuição absoluta em relação ao valor inicial superior a 20%, descontinuar permanentemente o T-DXd<sup>2,12</sup>.</li> </ul>  |
|                                       |  |  | Insuficiência Cardíaca Congestiva sintomática <sup>2,12</sup>   | → Descontinuar permanentemente o T-DXd <sup>2,12</sup> .   |

Avaliar a necessidade de referência para Cardiologia, de acordo com os protocolos institucionais aplicáveis<sup>11</sup>.

## GUIA DE ORIENTAÇÃO PARA VISITAS DOS DOENTES

### NA PRIMEIRA VISITA:

- Informar e esclarecer o doente sobre o protocolo terapêutico proposto antes de iniciar o tratamento com T-DXd<sup>11</sup>.
- Informar o doente de que pode ter eventos adversos graves e potencialmente fatais resultantes de problemas pulmonares<sup>11</sup>.
- Validar se o doente tem antecedentes de DPI/Pneumonite<sup>11</sup>.
- Verificar se existem sinais e sintomas de doença pulmonar<sup>11</sup>.
- Informar o doente de que o diagnóstico precoce e o controlo adequado dos acontecimentos de DPI/pneumonite são essenciais para minimizar eventos adversos graves<sup>11</sup>.

- Alertar o doente da necessidade de contactar imediatamente se tiver sinais ou sintomas ainda que ligeiros de DPI/pneumonite, dado que alguns acontecimentos podem agravar rapidamente se não forem tratados. O doente deve procurar assistência médica imediata e deve mostrar o Cartão do Doente ao(s) médico(s) de outra(s) unidade(s) de saúde se o oncologista responsável não estiver disponível<sup>11</sup>.
- Sensibilizar o doente para não tratar os seus próprios sintomas<sup>11</sup>.
- Preencher o Cartão do Doente, entregá-lo ao doente, e lembrá-lo de que deve ter o cartão sempre consigo<sup>11</sup>.
- Avaliar se existem outros sinais e sintomas de eventos adversos causados pelo T-DXd<sup>11</sup>.

### NAS VISITAS SEGUINTE:

- Verificar se existem sinais e sintomas de doença pulmonar<sup>11</sup>.
- Relembrar a possibilidade de contacto telefónico com as equipas de enfermagem<sup>11</sup>.
- Informar o doente de que o diagnóstico precoce e o controlo adequado de doença pulmonar são essenciais para minimizar complicações com risco de vida<sup>11</sup>.
- Verificar se o doente transporta consigo o cartão do doente<sup>11</sup>.
- Lembrar o doente da importância de comparecer às consultas marcadas<sup>11</sup>.
- Verificar se existem outros sinais e sintomas de eventos adversos causados pelo T-DXd<sup>11</sup>.

## REFERÊNCIAS

- 1) Shitara K, Baba E, Fujitani K, Oki E, Fujii S, Yamaguchi K. Discovery and development of trastuzumab deruxtecan and safety management for patients with HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer* [Internet]. 2021 Jul 16;24(4):780–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01196-3>
- 2) European Medicines Agency (EMA). Anexo I - Resumo Das Características Do Medicamento [Internet]. Trastuzumab Deruxtecano. 2025. p. 1–53. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210118150509/anx\\_150509\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210118150509/anx_150509_pt.pdf)
- 3) Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody–Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chem Pharm Bull* [Internet]. 2019 Mar 1;67(3):173–85. Disponível em: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/67/3/67\\_c18-00744/article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/67/3/67_c18-00744/article)
- 4) Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2016 Oct 15;22(20):5097–108. Disponível em: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/22/20/5097/124857/DS-8201a-A-Novel-HER2-Targeting-ADC-with-a-Novel>
- 5) Xu Z, Guo D, Jiang Z, Tong R, Jiang P, Bai L, et al. Novel HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugates of Trastuzumab Beyond T-DM1 in Breast Cancer: Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) and (Vic)Trastuzumab Duocarmazine (SYD985). *Eur J Med Chem* [Internet]. 2019 Dec;183:111682. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111682>
- 6) Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Jun;20(6):816–26. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30097-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30097-X)

- 7) Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 13;382(7):610–21.  
Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914510>
- 8) André F, Hee Park Y, Kim S-B, Takano T, Im S-A, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2023 May;401(10390):1773–85.  
Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673623007250>
- 9) Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Mar 24;386(12):1143–54.  
Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2115022>
- 10) Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Jul 7;387(1):9–20.  
Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2203690>
- 11) Amorim AP, Chemela AR, Cordeiro R, Freitas J, Góis C, Lamas B, et al. Utilização e gestão do Trastuzumab Deruxtecano na pessoa com cancro de mama: recomendações. *Onco.news* [Internet]. 2024;(49).  
Disponível em: <https://onco.news/index.php/journal/article/view/264>
- 12) Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open* [Internet]. 2022;7(4):100553.  
Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100553>





**Daiichi Sankyo Portugal, Unipessoal Lda.**  
Av. Prof. Dr. Cavaco Silva, Edif. Tecnologia IV, 81 A 83, Taguspark  
2740-257 Porto Salvo | Contribuinte N.º PT 501 509 860  
Capital Social 349.158,53€  
[www.daiichi-sankyo.pt](http://www.daiichi-sankyo.pt)



**AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.**  
Rua Humberto Madeira, 7 | Queluz-de-Baixo | 2710-097 Barcarena  
Contribuinte N.º PT 502 942 240  
Capital Social 1.500.000€  
[www.astrazeneca.pt](http://www.astrazeneca.pt)

Edição & Grafismo: Q2Science®

Todos os direitos reservados.

PT/ONP/05/25/0001 | Aprovado em maio 2025.

Este material foi revisto e aprovado pela AZ e DS  
enquanto material de educação médica.