

**Información
importante sobre
la minimización**

de riesgos en relación con
la enfermedad pulmonar
intersticial/neumonitis asociada
al tratamiento con ENHERTU®
(trastuzumab deruxtecán)

▼ ENHERTU®
(trastuzumab deruxtecán)

Guía dirigida al profesional sanitario

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia
Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Julio-2024

Disponible en la página web de la AEMPS: www.aemps.gob.es

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

Esta guía dirigida a los profesionales sanitarios tiene como objetivo:

- Ser una herramienta para asegurar la detección y el diagnóstico tempranos de la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, a fin de poder tratarlas rápida y adecuadamente y minimizar los desenlaces graves.
- Servir como recordatorio para suministrar al paciente la Tarjeta de Información al Paciente (TIP) al inicio del tratamiento y/o en las sucesivas consultas.

Esta guía no menciona todas las posibles reacciones adversas. Lea la ficha técnica de ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán) para obtener toda la información, incluidas la posología, las advertencias y las precauciones especiales de uso.

Todos los documentos, incluidos la ficha técnica y el prospecto, se encuentran disponibles en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/>

¿Qué es ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán)?

ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán) es un conjugado que contiene un anticuerpo dirigido a HER2 y un inhibidor de la topoisomerasa I. Las indicaciones terapéuticas se detallan en la ficha técnica del producto.

¿Qué es la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis?

La enfermedad pulmonar intersticial es un término amplio que agrupa varios trastornos pulmonares parenquimatosos difusos que se presentan como tos inespecífica, fiebre y disnea, e incluye neumonitis y fibrosis pulmonar idiopática (causa desconocida).

Riesgo de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis con ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán)

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis (entre los que se incluyen casos mortales), con ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán). En los estudios clínicos, se constató enfermedad pulmonar intersticial en el 12,5 % de los pacientes tratados con ENHERTU® 5,4 mg/kg y en el 17,9 % de los pacientes tratados con ENHERTU® 6,4 mg/kg. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o grado 2. La mediana de tiempo hasta el primer episodio fue de aproximadamente 5 meses.¹

Identificación y minimización de la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

El diagnóstico temprano y el manejo adecuado de los acontecimientos de la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis son esenciales para minimizar los desenlaces graves. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes e iniciar el tratamiento ante la primera sospecha de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (p. ej., tos, disnea, fiebre u otros problemas respiratorios nuevos o que empeoren). Se ha observado una mayor incidencia de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis de grado 1 y 2 en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, por lo que es necesario controlar estrechamente a estos pacientes.

Pruebas complementarias ante la sospecha de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

En caso de sospecha de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, los pacientes deben ser evaluados mediante imágenes radiográficas.

- Considere realizar otras evaluaciones, que podrían incluir: ²⁻⁵
 - TC de alta resolución.
 - Consulta con un neumólogo (consulta de enfermedades infecciosas según esté clínicamente indicado).
 - Broncoscopia y lavado broncoalveolar si están clínicamente indicados y son factibles.
 - Pruebas de la función pulmonar (incluida la FVC y la difusión de CO) y pulsioximetría (SpO₂).
 - Análisis clínicos de laboratorio:
 - Gasometría arterial, si está clínicamente indicada.
 - Cultivo de sangre, hemograma, recuento de leucocitos con fórmula leucocitaria, proteína C reactiva, marcadores asociados a neumonía intersticial (KL-6, SP-A, SP-D).
 - Prueba Covid-19 (SARS-CoV-2).

Instrucciones para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se debe tratar de inmediato cualquier indicio de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis con objeto de detener la inflamación y evitar una fibrosis irreversible con un desenlace potencialmente mortal.⁹

Grado de CTCAE	Descripción	Modificación del tratamiento
Grado 1	Asintomáticas;	Interrumpir ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán) hasta que el acontecimiento remita a grado 0, luego: <ul style="list-style-type: none">• Si remite en 28 días o menos desde la fecha de inicio, mantener la dosis.• Si tarda en remitir más de 28 días desde la fecha de inicio, reducir la dosis un nivel (ver posología en la Ficha Técnica).• Considerar el tratamiento con corticoesteroides tan pronto como se sospeche enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (p. ej., ≥0,5 mg/kg/día de prednisolona o equivalente).
Grado 2 o mayor	Sintomáticas;	Suspender permanentemente el tratamiento con ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán). <ul style="list-style-type: none">• Iniciar rápidamente el tratamiento con corticoesteroides (p. ej., ≥1 mg/kg/día de prednisolona o equivalente) tan pronto como se sospeche enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis y continuar durante al menos 14 días o hasta la resolución completa de los síntomas clínicos y de los resultados observados en la tomografía computarizada (TC) de tórax.• Después, reducir gradualmente la dosis durante al menos 4 semanas.

Factores de riesgo generales vinculados a la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis relacionadas con otros medicamentos

Aún no se conocen los mecanismos exactos por los cuales ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán) puede causar enfermedad pulmonar intersticial.⁶

Los factores de riesgo generales para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos varían según la enfermedad, el medicamento y la población considerada, e incluyen los siguientes:^{7,8,9}

- **Antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad pulmonar:** la enfermedad pulmonar preexistente y la función pulmonar reducida son factores de riesgo importantes de la enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.^{7,9,10,11}
- **Estado de salud deficiente:** en oncología, un estado funcional deficiente o una enfermedad metastásica pueden aumentar el riesgo de presentar enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.⁸
- **Tabaquismo:** los fumadores corren un mayor riesgo de presentar enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.⁷
- **Edad avanzada:** las personas de edad avanzada, especialmente los mayores de 60 años, pueden tener un riesgo significativamente mayor de presentar enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.^{7,9,11}
- **Etnia:** los pacientes japoneses o afroamericanos pueden correr un mayor riesgo de presentar enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.^{9,12}
- **Sexo masculino:** los hombres pueden correr un mayor riesgo de presentar enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.^{7,11}
- **Tratamiento previo:** la quimioterapia previa, el tratamiento con múltiples regímenes de quimioterapia, la radioterapia torácica y la terapia combinada con múltiples agentes dirigidos a moléculas, con o sin citotóxicos, pueden aumentar el riesgo de un paciente de presentar enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.^{7,8,9}

Asesoramiento/Instrucciones al paciente (primera visita o de seguimiento)

En la primera visita, antes de prescribir ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán):

- Informar al paciente de que puede experimentar efectos adversos pulmonares graves y potencialmente mortales.
- Comprobar si el paciente tiene antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, antecedentes de comorbilidades pulmonares o ha recibido tratamiento previo con corticoesteroides.
- Comprobar si hay signos y síntomas de problemas pulmonares.
- Informar al paciente que el diagnóstico temprano y el manejo adecuado de los acontecimientos de la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis son esenciales para minimizar los desenlaces graves.
- Indicar al paciente que debe ponerse en contacto con usted o buscar asistencia médica inmediatamente si experimenta signos o síntomas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, aunque sean leves, ya que algunos acontecimientos pueden empeorar rápidamente si no se tratan.
- Indicar al paciente que no debe tratarse sus propios síntomas.
- Entregar al paciente la tarjeta de información para el paciente (TIP) e informarle sobre el tratamiento antes de comenzar el mismo.
- Cumplimentar la tarjeta de información para el paciente y recordarle que debe llevarla consigo en todo momento. El paciente debe mostrar la tarjeta a cualquier profesional sanitario que le atienda.

En todas las visitas:

- Comprobar si hay signos y/o síntomas de problemas pulmonares.
- Recordar al paciente que el diagnóstico temprano y el manejo adecuado de los problemas pulmonares son esenciales para minimizar las complicaciones potencialmente mortales.
- Recordar al paciente la importancia de acudir a las citas programadas.
- Recordar al paciente que debe llevar consigo en todo momento la tarjeta de información para el paciente (TIP). Si no la tiene, rellenar una nueva TIP y entregarla al paciente.

Posibles preguntas para hacer a sus pacientes con objeto de ayudarles a identificar de forma temprana la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis:

- ¿Ha tenido tos recientemente? ¿Es una tos seca?
- ¿Ha tenido dificultad para respirar, especialmente durante o después de realizar actividad física?
- ¿Ha tenido algún problema respiratorio nuevo?
- Si ya tiene problemas respiratorios, ¿han empeorado?
- ¿Ha tenido fiebre?
- ¿Se ha sentido cansado?
- ¿Fuma o usa cigarrillos electrónicos?

Notificación de sospechas de reacciones adversas (RAM)

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente, se puede notificar a los Servicios Médicos de Departamento de Farmacovigilancia Daiichi Sankyo España, S.A.U en el +34 608 982 797 o en farmacovigilancia@daiichi-sankyo.es

Referencias

1. EU SmPC. **2.** Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al; Japanese Respiratory Society Committee. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Invest.* 2013;51(4):260-277. **3.** Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-621. **4.** Conte P, Ascierto PA, Patelli G, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open.* 2022; 7 (2): 100404. **5.** A brief introduction to identifying and managing drug-induced interstitial lung disease. Daiichi Sankyo/AstraZeneca. PP-US-8201a-0397. Nov 2019. **6.** Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, 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.* 2016;22(20):5097-5108. **7.** Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018;7(10):356. **8.** Yonemori K, Hirakawa A, Kawachi A, et al. Drug induced interstitial lung disease in oncology phase I trials. *Cancer Sci.* 2016;107(12):1830-1836. **9.** Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012; 6:63-74. **10.** Sakurada T, Kakiuchi S, Tajima S, et al. Characteristics of and risk factors for interstitial lung disease induced by chemotherapy for lung cancer. *Ann Pharmacother.* 2015;49(4):398-404. **11.** Osawa M, Kudoh S, Sakai F, et al. Clinical features and risk factors of panitumumab-induced interstitial lung disease: a postmarketing all-case surveillance study. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(6):1063-1071. **12.** Vansteenkiste J. Nivolumab for NSCLC in Japanese patients: similar benefits, but beware of pneumonitis. *ESMO Open.* 2017;2(suppl 1):e000119. **13.** US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Published November 27, 2017.