

12º SIMPÓSIO
INTERNACIONAL DE

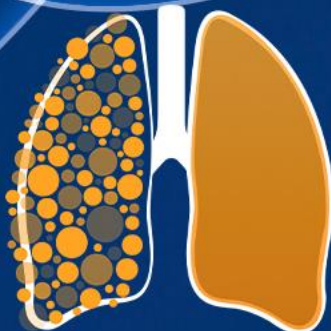
CÂNCER DE PULMÃO

2ª JORNADA ONCONNECTION MULTICARE

2024

GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO

RV+
EVENTOS MÉDICOS



12º SIMPÓSIO
INTERNACIONAL DE

CÂNCER DE
PULMÃO

2ª JORNADA ONCONNECTION MULTICARE

2024

Terapias-alvo

Desafios da equipe multidisciplinar no cuidado com medicamentos orais

Visão do Farmacêutico

Farm. Christopher Lucas Negrete

Residência em Oncologia – Unifesp/EPM

Mestrando em Pesquisa Aplicada à Oncologia – Fac. Sírio Libanês



GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO



1. Terapias Alvo?

- Conceito: Carcinogênese, Vias de sinalização, Tipos de alterações nas vias, Anticorpos Monoclonais e TKI's.

2. Desafios de Cuidado – Visão do Farmacêutico

- Desafio 1;
- Desafio 2;
- Desafio 3;
- Desafio 4.

1. Terapias Alvo?

- Conceito: Carcinogênese, Vias de sinalização, Tipos de alterações nas vias, Anticorpos Monoclonais e TKI's.

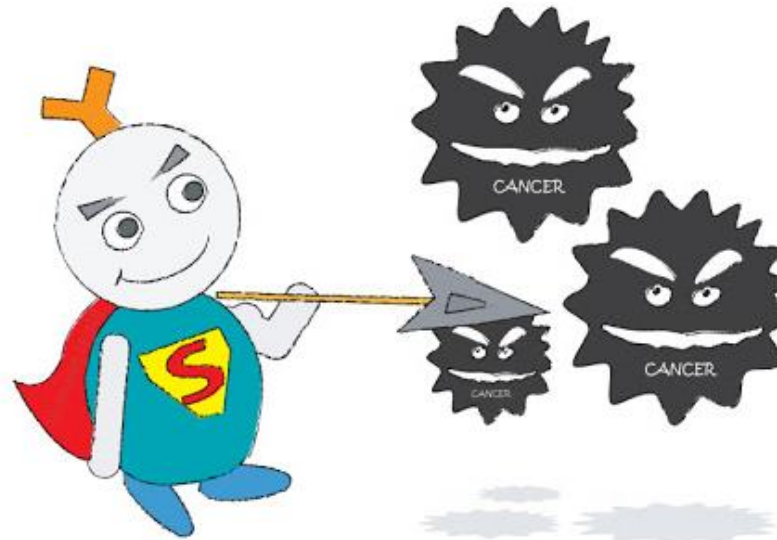
2. Desafios de Cuidado – Visão do Farmacêutico

- Desafio 1;
- Desafio 2;
- Desafio 3;
- Desafio 4.

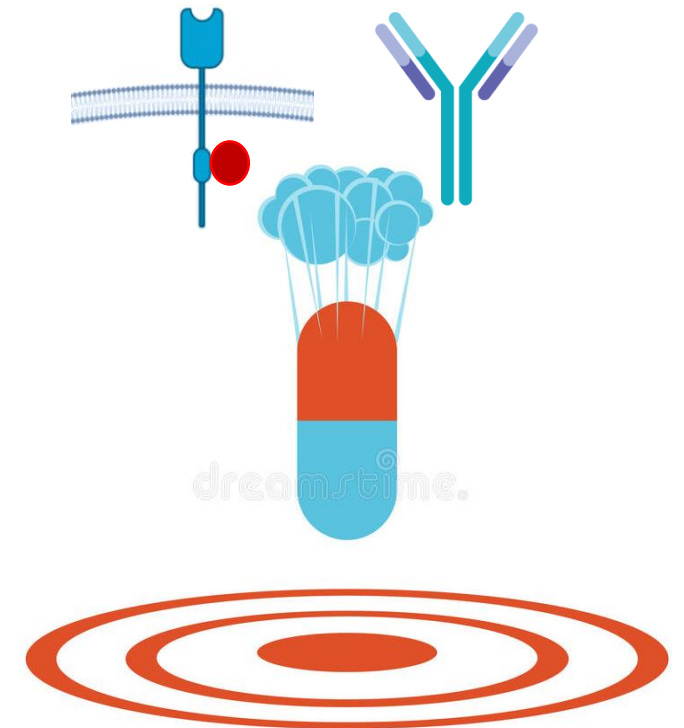
Terapias Antineoplásicas: De onde viemos.... Onde estamos? - **Trat. Sistêmico e Terapia Alvo**



Terapia Citotóxica



Imunoterapia



Terapia Alvo

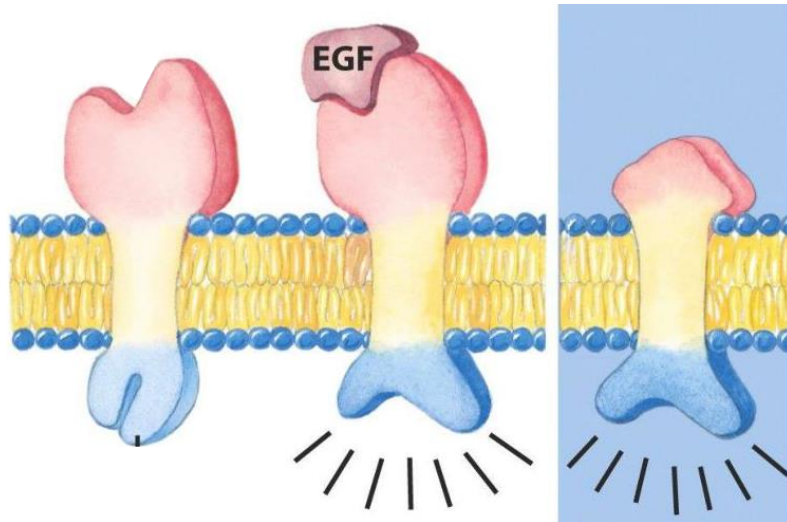


Terapia Antineoplásica

Melhor conhecimento dos mecanismos carcinogênicos

Até o final do século XX, tínhamos uma **visão** bastante **limitada** dos **mecanismos de carcinogênese**.

O desenvolvimento das técnicas de **Biologia Molecular** nos **permitiu conhecer** melhor as moléculas que participam do **processo** de transformação de uma célula durante a **carcinogênese**.

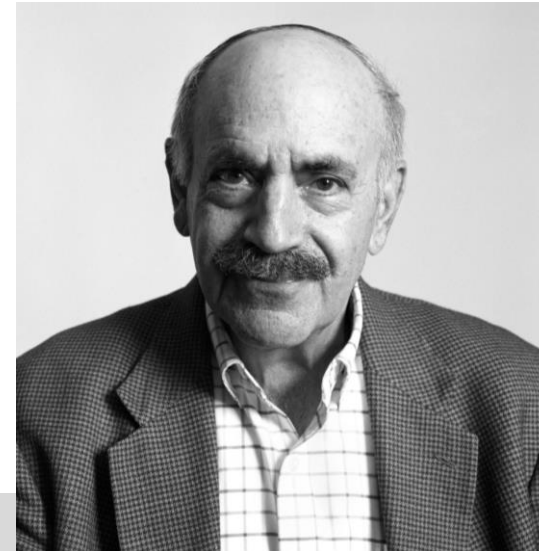


Genômica

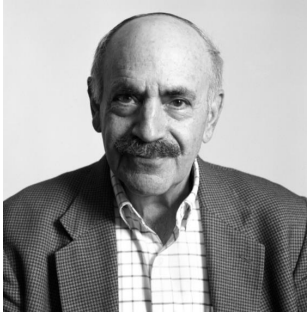
Proteômica

Metabolômica

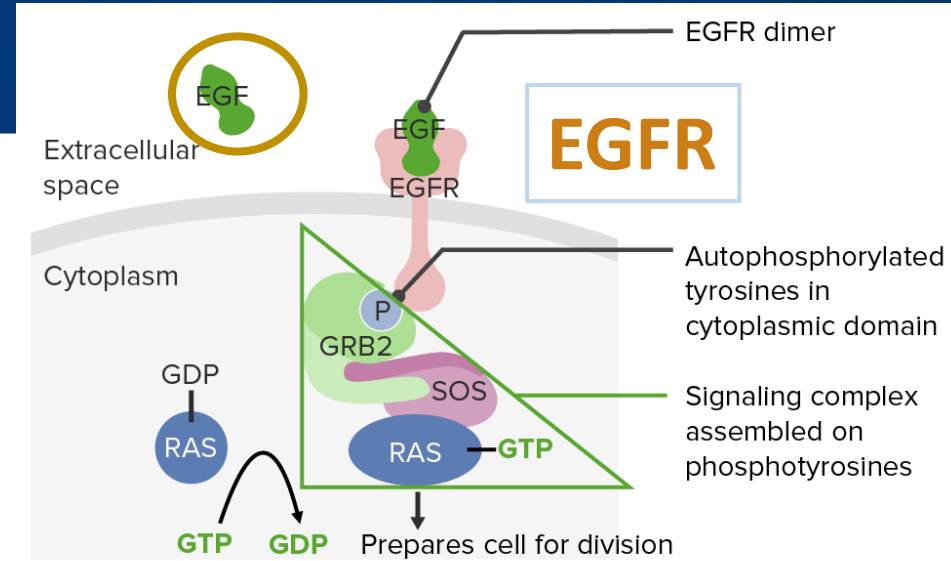
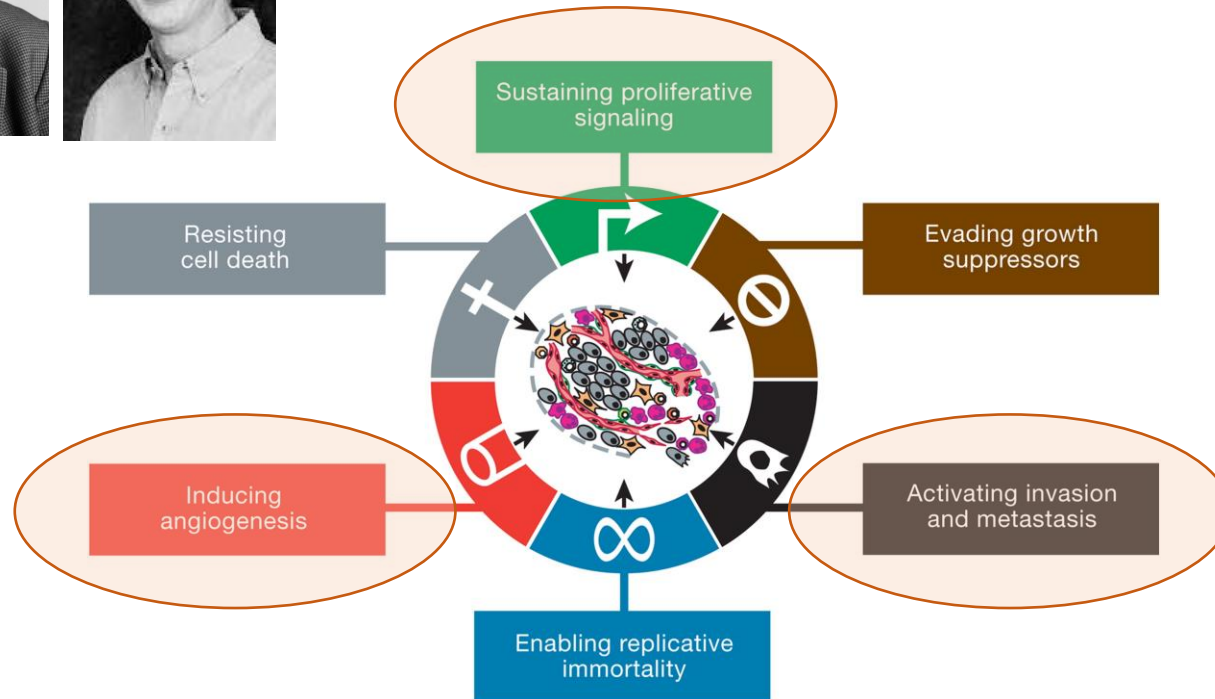
Robert Allan Weinberg



Terapia Alvo e os Fatores da Carcinogênese



Anos 2000...



Descritos 6 principais mecanismos relacionados a Carcinogênese, dos quais 3, estavam relacionados a:

- Manutenção de vias que garantem alta **Proliferação**;
- Indução à **Angiogênese**;
- **Invasão e Metástase** – Transição Epitélio-Mesenquimal.

Terapia Alvo?

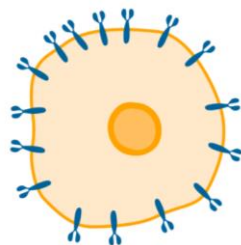
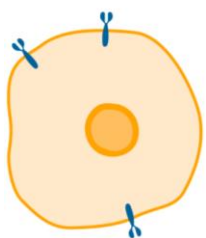
Terapia Alvo

Vias alteradas a favor da carcinogênese

As Vias [de sinalização celular] são processos complexos de comunicação existente entre as células e o meio externo [microambiente tumoral].

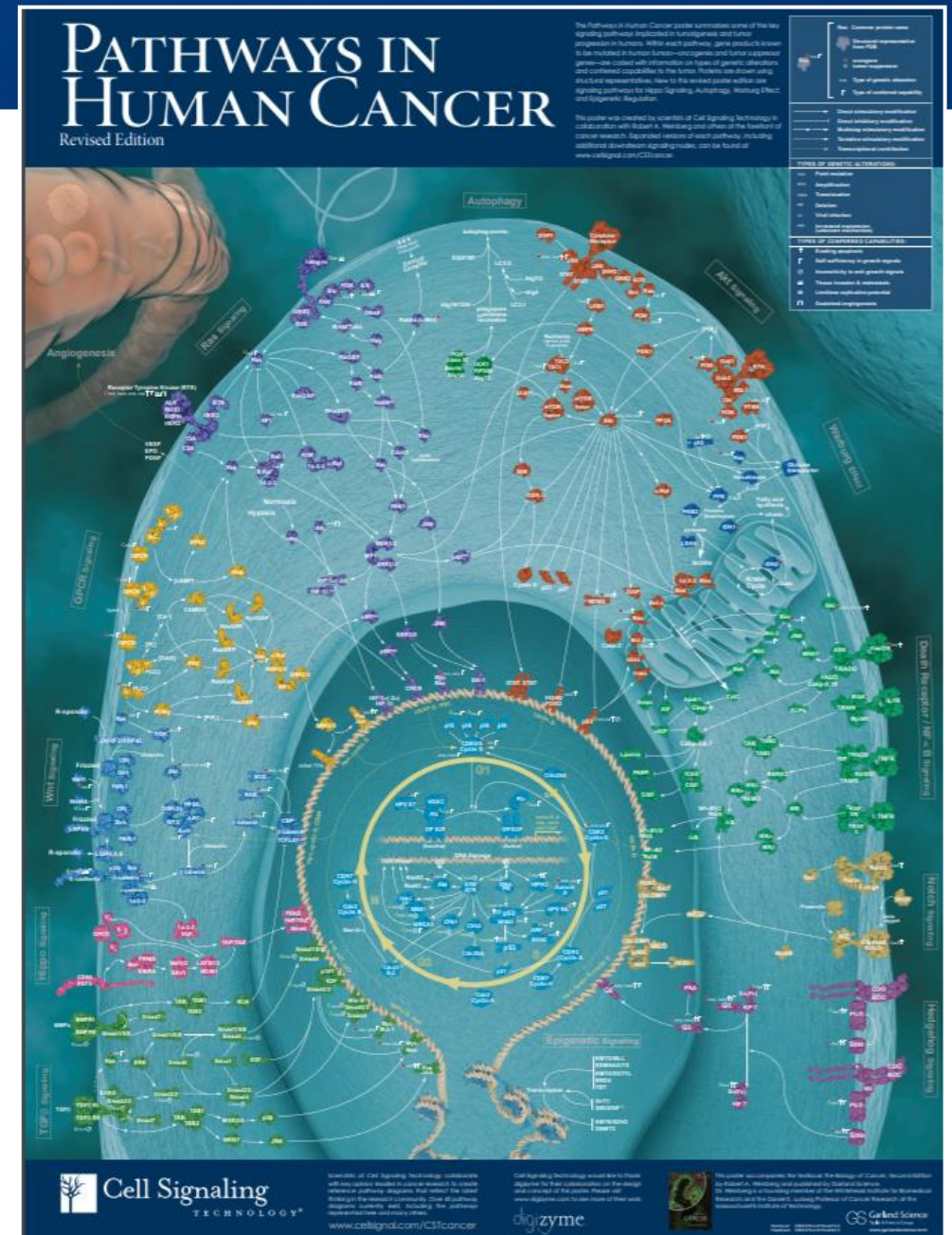
EGFR

A Carcinogênese torna as Vias das célula neoplásica **alteradas**.



Amplificação

As Vias [de sinalização] Proteicas com resíduos **Quinase**, são as “preferidas” para serem utilizadas em favor da célula neoplásica.



Terapia Alvo?

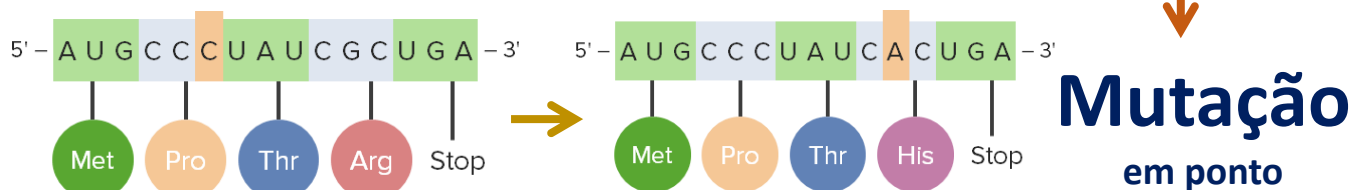
Terapia Alvo

Vias alteradas a favor da carcinogênese

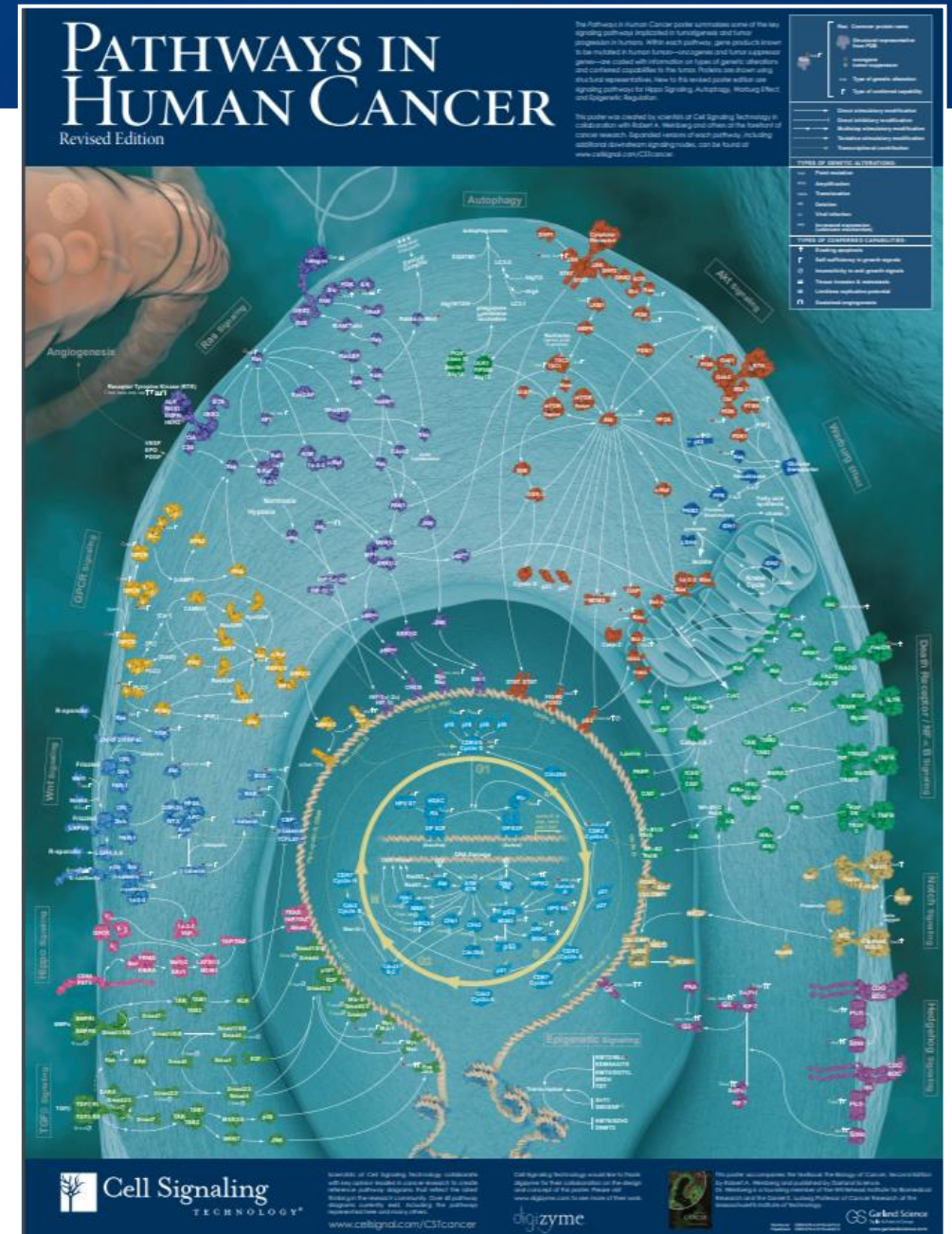
As Vias [de sinalização celular] são processos complexos de comunicação existente entre as células e o meio externo [microambiente tumoral].

KRAS **EGFR**

A Carcinogênese torna as Vias das célula neoplásica **alteradas**.



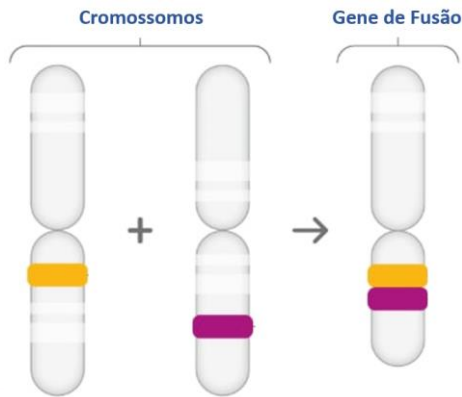
As Vias [de sinalização] Proteicas com resíduos **Quinase**, são as “preferidas” para serem utilizadas em favor da célula neoplásica.



Terapia Alvo

Vias alteradas a favor da carcinogênese

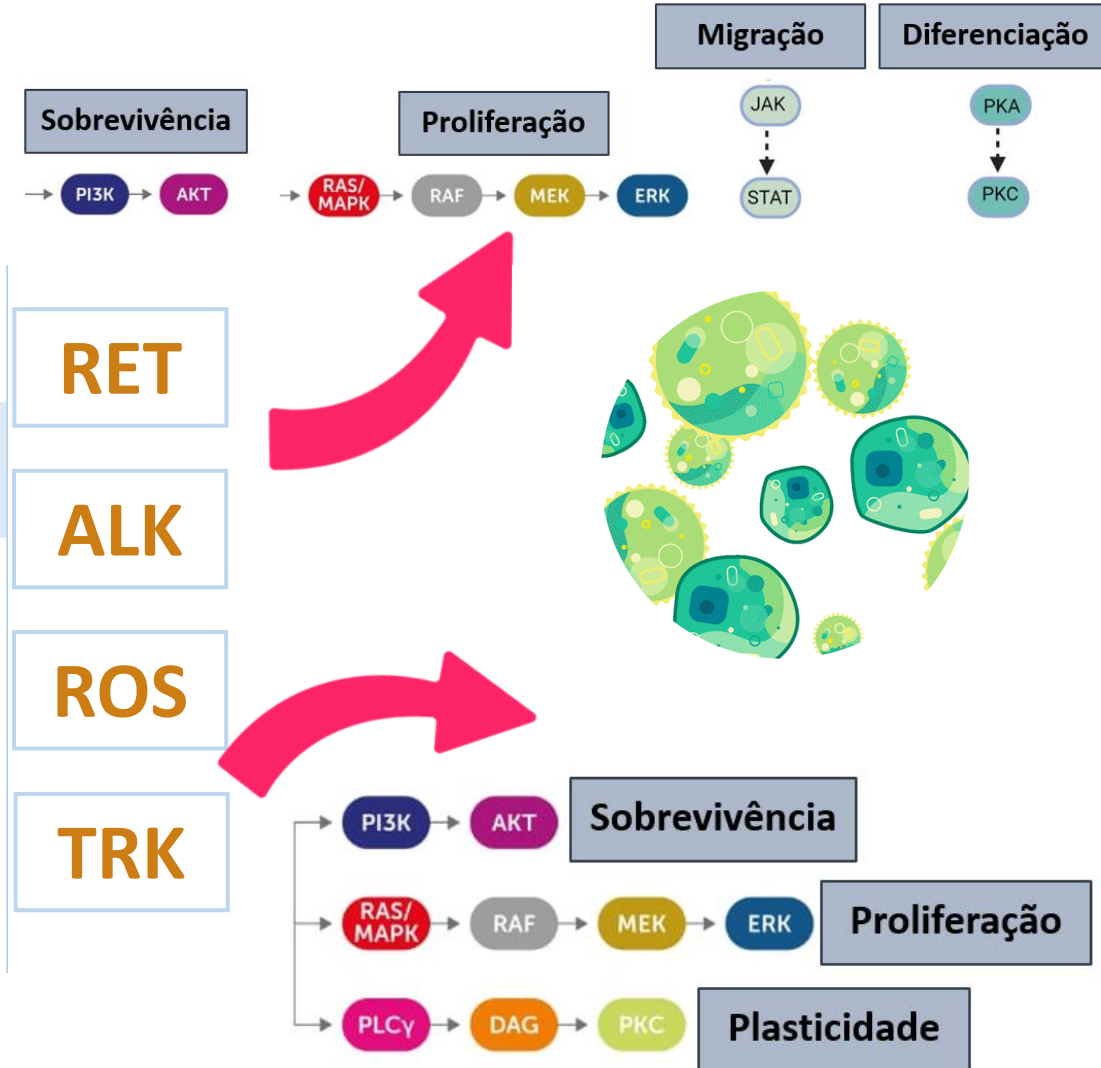
As Vias [de sinalização celular] são processos complexos de comunicação existente entre as células e o meio externo [microambiente tumoral].



A Carcinogênese torna as Vias das célula neoplásica **alteradas**.

Fusão

As Vias [de sinalização] Proteicas com resíduos **Quinase**, são as “preferidas” para serem utilizadas em favor da célula neoplásica.



Terapia Alvo

Resíduo Qu,(k),(c)inase

EGFR

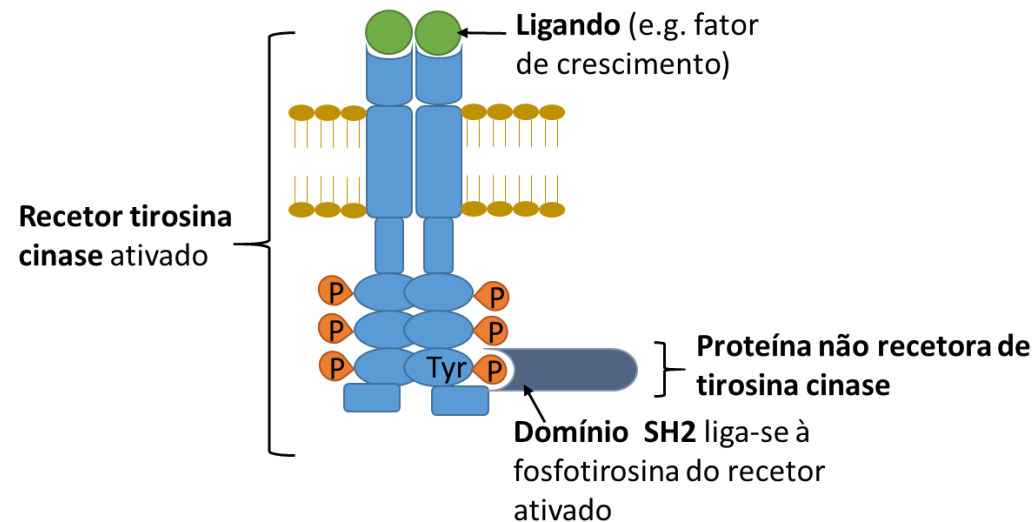
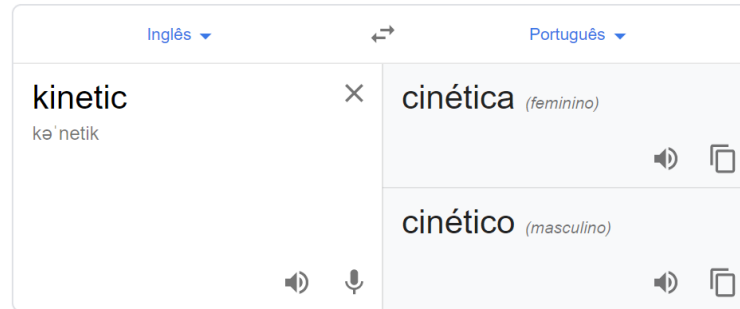
KRAS

RET

ALK

ROS

TRK



Os grupamentos **FOSFATO** oferecem energia (para a dinâmica celular) - **RODAS**

Os **AMINOÁCIDOS** (Serina, Treonina, Tirosina) são o chassi - **CARRO**

AMINOÁCIDO (Ser, Tyr, Tre)

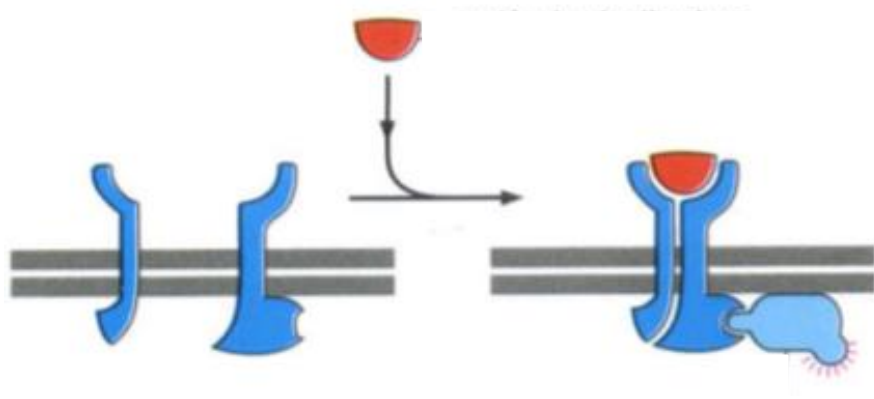


FOSFATO

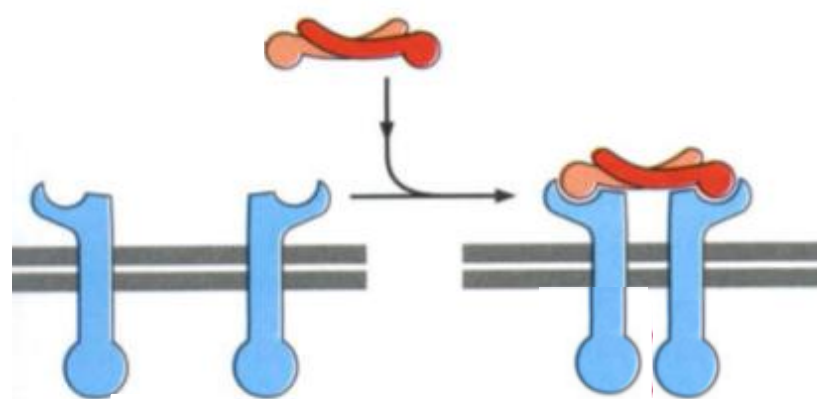
FOSFATO

Terapia Alvo

Anticorpos Monoclonais

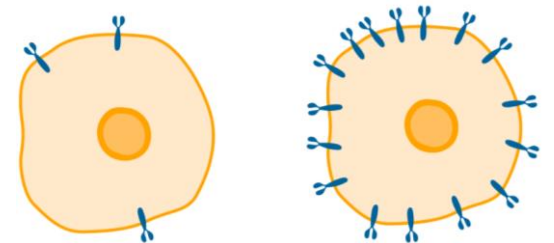


Proteína alterada **ATIVADA**
(Célula neoplásica)



Proteína alterada **INIBIDA**
(Célula neoplásica)

Tipo de alteração mais
comumente utilizada:

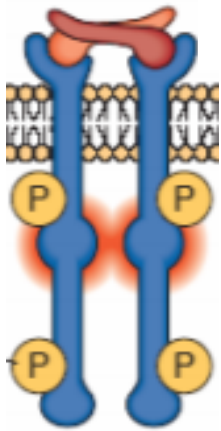


Amplificação

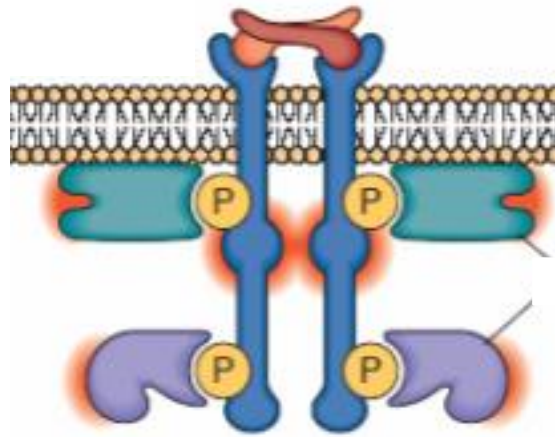
CARACTERÍSTICAS DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS (Mab's)

- **Moléculas maiores**, que não atravessam a membrana da célula pois se ligam em sítios externos da proteína alterada;
- Terminam com o sufixo – **MABE**;
- As formas farmacêuticas dos medicamentos são, em sua maioria, **INTRAVENOSAS**.

Terapia Alvo Inibidores de Tirosina Quinase



Proteína alterada **ATIVADA**
(Célula neoplásica)

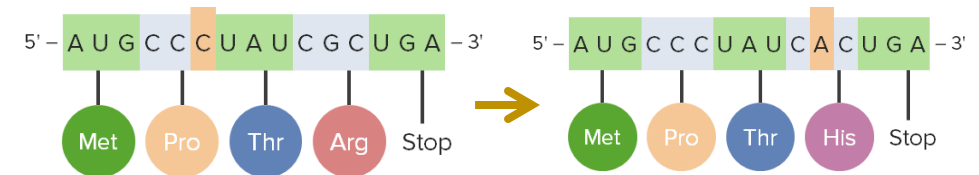


Proteína alterada **INIBIDA**
(Célula neoplásica)

CARACTERÍSTICAS DOS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE (TKI's)

- Moléculas pequenas, que necessitam atravessar a membrana células;
- Terminam com o sufixo – **IBE**
- As formas farmacêuticas dos medicamentos são, em sua maioria, **ORAIS**.

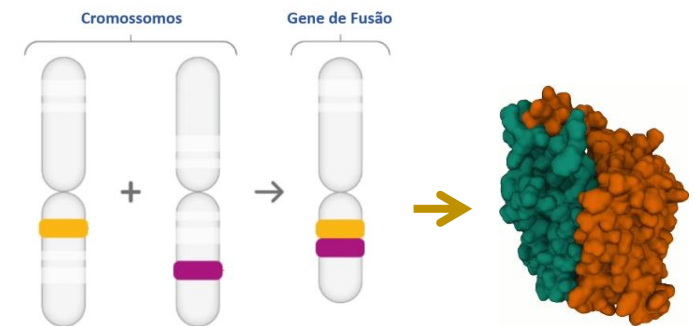
Tipo de alteração mais comumente utilizada
(em neoplasias pulmonares):



Mutação em ponto

EGFR

KRAS



Fusão

RET

ALK

ROS

TRK

1. Terapias Alvo?

- Conceito: Carcinogênese, Vias de sinalização, Tipos de alterações nas vias, Anticorpos Monoclonais e TKI's.

2. Desafios de Cuidado – Visão do Farmacêutico

- Desafio 1;
- Desafio 2;
- Desafio 3;
- Desafio 4.

Inibidores de Tirosina Quinase Interações Medicamentosas

THE LANCET
Oncology

Log in 

REVIEW | VOLUME 15, ISSUE 8, E315-E326, JULY 2014

Drug–drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective

Roelof W F van Leeuwen, PharmD • Prof Teun van Gelder, MD • Prof Ron H J Mathijssen, MD • Dr Frank G A Jansman, PharmD  

Acid-suppressive compound	Decreases in C_{max}	Decreases in area under the curve	Alternatives and recommendations
Axitinib ^{5,6} Rabeprazol 20 mg once daily	42%	15%	H ₂ -antagonists, proton-pump inhibitors, and antacids can be used concomitantly with axitinib
Crizotinib ^{5,6}	The solubility of crizotinib is pH dependent. Solubility sharply decreases with increasing pH over the range of 1.6–8.2. No study of drug interaction has been done, but effects can be expected. Acid suppressive drugs should not be used concomitantly
Dasatinib ^{5,7} Famotidine 40 mg, 10 h before dasatinib	63%	61%	H ₂ -antagonists: can be used 2 h after dasatinib
Famotidine 40 mg, 2 h after dasatinib	Antacids: can be used 2 h before and after dasatinib
Maalox (aluminium hydroxide, magnesium hydroxide, simethicone) 30 mL, 2 h before dasatinib	26%	..	Proton-pump inhibitors: should not be used concomitantly with dasatinib
Maalox (aluminium hydroxide, magnesium hydroxide, simethicone) 30 mL, concomitantly with dasatinib	58%	55%	
Omeprazole 40 mg twice daily concomitantly with dasatinib	42%	43%	
Erlotinib ^{5,6} Omeprazole 40 mg once daily, concomitantly with erlotinib	61%	46%	H ₂ -antagonists: can be used 2 h after erlotinib. Ranitidine should be given in a 150 mg twice daily regimen
Ranitidine 300 mg once daily, concomitantly with erlotinib	54%	33%	Antacids: can be used 4 h before or 2 h after erlotinib
Ranitidine 150 mg twice daily, concomitantly with erlotinib (erlotinib, 2 h before and 10 h after ranitidine)	17%	15%	Proton-pump inhibitors: should not be used concomitantly with erlotinib
Gefitinib ^{5,6} Two oral doses of 450 mg ranitidine (13 h and 1 h before gefitinib) followed by sodium bicarbonate was given if a pH of ≥ 5 was not achieved.	71%	47%	H ₂ -antagonists: should not be used concomitantly with gefitinib Antacids: can be used 2 h before or after gefitinib Proton-pump inhibitors: should not be used concomitantly with gefitinib

Interações de
Absorção
com Inibidores
de EGFR

Inibidores de Tirosina Quinase Interações Medicamentosas

Conclusões:

- A prevalência geral de uso de TKI + IBP's, dentro da coorte analisada foi de 22,7%, com redução da sobrevida global;
- A mortalidade foi maior com uso concomitante em geral e entre pacientes com câncer de pulmão, após análise multivariada com ajuste para fatores sociodemográficos e clínicos
- O uso de TKI-IBP diminuiu a sobrevida (HR = 1,16; 95% IC = 1,05-1,28) em 90 dias e em um ano (HR=1,10; 95% IC = 1,04-1,18), mas não foi associado à interrupção.

Original Article

The Concomitant Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Proton Pump Inhibitors: Prevalence, Predictors, and Impact on Survival and Discontinuation of Therapy in Older Adults With Cancer

Manvi Sharma, RPh, MBA, PhD ¹; Holly M. Holmes, MD, MS, AGSF^{2,3}; Hemalkumar B. Mehta, PhD^{3,4}; Hua Chen, MD, PhD³; Rajender R. Aparasu, PhD, FAPhA³; Ya-Chen T. Shih, PhD⁵; Sharon H. Giordano, MD, MPH, FASCO⁵; and Michael L. Johnson, PhD³

Adjusted hazard ratios for the association with concomitant use of TKI-PPI and risk of clinical outcome.

a. Outcome is time to death.

Cohort	Number of patients in Cohort	*Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
i. Death in 90 days		
All cancers	9,366	1.16 (1.05-1.28)
Erlotinib-lung cancer	5,496	1.21 (1.07-1.38)
Sunitinib-renal cell cancer	847	0.99 (0.66-1.49)
Imatinib – CML	467	0.35 (0.07-1.71)
ii. Death in 1 year		
All cancers	9,366	1.10 (1.04-1.17)
Erlotinib-lung cancer	5,496	1.11 (1.02-1.20)
Sunitinib-renal cell cancer	847	0.98 (0.77-1.25)
Imatinib - CML	467	0.61 0.29-1.30)

Inibidores de Tirosina Quinase Interações Medicamentosas

Drug Design, Development and Therapy

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

Pharmacokinetic-Based Drug–Drug Interactions with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors: A Review

Table 6 Effects of CYP Inhibitors and Inducers on the Exposure of ALK-TKIs

Drugs	CYP Enzymes		Mean Change		Clinically Significant	Recommendations
	Inhibitors	Inducers	AUCR	C _{max} R		
Brigatinib ^{72,73}	Itraconazole		2.01	1.21	Yes	Avoiding coadministration of strong CYP3A inhibitors, if coadministration is unavoidable, reduce the brigatinib once daily dose by approximately 50%.
	Diltiazem/ Verapamil		1.32 1.40	1.08 1.08	Yes	Avoiding coadministration of moderate CYP3A inhibitors, if coadministration is unavoidable, reduce the brigatinib once daily dose by approximately 40%.

**Interações de
Metabolização
com Inibidores
de Fusões**

Inibidores de Tirosina Quinase

Adesão e Custos extras

Conclusão:

- Custos extras mais altos para TKI's estão associados com diminuição da adesão ao TKI, aumento do risco de interrupção precoce do TKI e inferior Sobrevida Global em pacientes com EGFR positivo e ALK avançado CPCNP.

ASCO

JCO® Oncology Practice

CARE DELIVERY

Out-of-Pocket Costs for Tyrosine Kinase Inhibitors and Patient Outcomes in *EGFR*- and *ALK*-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Bernardo H.L. Goulart, MD^{1,2,3}; Joseph M. Unger, PhD^{2,3}; Shasank Chennupati, PharmD^{1,2}; Catherine R. Fedorenko^{1,2}; and Scott D. Ramsey, MD, PhD^{1,2,3}

original contributions

Diminuição da aderência ao TKI 65,4% vs. 33,3% (serviço de dispensação vs. fornecimento por duas operadoras de saúde (OR:0,28; IC 95% 0,10 - 0,76; p=0,12).

TABLE 2. Adherence and Duration of TKI Therapy by Quartiles of Monthly TKI OOP Costs

Quartiles of Monthly TKI OOP Cost ^a	Adherent ^b (n, %)	OR for Adherence (95% CI)	P	Median DOT (Months, 95% CI)	HR for TKI Discontinuation (95% CI)	P
All patients (N = 105)						
Q1-Q3 (n = 78)	51 (65.4)	Reference		6.0 (4.0 to 10.0)	Reference	
Q4 (n = 27)	9 (33.3)	0.28 (0.10 to 0.76) ^c	0.012	7.0 (2.0 to 12.0)	1.06 (0.53 to 2.15) ^c	0.862
Medicare (n = 67)						
Q1-Q3 (n = 50)	30 (60.0)	Reference		6.0 (4.0 to 12.0)	Reference	
Q4 (n = 17)	5 (29.4)	0.28 (0.08 to 0.91) ^d	0.034	7.0 (1.0 to NR)	1.60 (0.70 to 3.67) ^d	0.270
Commercial (n = 38)						
Q1-Q3 (n = 28)	18 (64.3)	Reference		9.0 (4.0 to 11.0)	Reference	
Q4 (n = 10)	7 (70.0)	1.30 (0.27 to 6.16) ^d	0.744	5.0 (3.0 to NR)	0.87 (0.35 to 2.16) ^d	0.768

Inibidores de Tirosina Quinase

Eventos Adversos

Du et al. *BMC Cancer* (2022) 22:491
<https://doi.org/10.1186/s12885-022-09599-w>

BMC Cancer

RESEARCH

Open Access



The relationship between medication literacy and skin adverse reactions in non-small-cell lung cancer patients undergoing targeted EGFR-TKI therapy

Ruofei Du^{1,2,3†}, Huashan Yang^{1†}, Huiyue Zhou¹, Lixia Ma⁴, Mikiyas Amare Getu¹, Changying Chen^{2*} and Tao Wang^{1,5,6,7*}

Table 3 Skin ADRs of NSCLC patients with targeted therapy

ADR score	Rash (n)	Hand-foot syndrome (n)	Xerosis (n)	Pruritus (n)	Nail change (n)	Nail loss (n)	Hair loss (n)
1	60	52	41	24	27	14	23
2	73	51	48	29	18	9	29
3	60	55	34	26	0	0	0
4	26	0	0	0	0	0	0
5	3	0	0	0	0	0	0
Total (n)	222	158	123	79	45	23	52

População e método:

- Coorte de pacientes Chineses;
- Estudo transversal, relacionando a associação a educação medicamentosa e a incidência de reações cutâneas em pacientes CPNPC em uso de TKI (anti-EGFR).

Table 5 Correlations between medication literacy and the severity of skin ADRs

	Medication literacy	<i>p</i>
Skin ADRs	-0.691	0.000
Rash	-0.744	0.000
Hand-foot syndrome	-0.539	0.000
Xerosis	-0.486	0.005
Pruritus	-0.577	0.000
Nail change	-0.012	0.834
Nail loss	-0.032	0.542
Hair loss	-0.027	0.644

P values < 0.01 were considered statistically significant (two-tailed)

Inibidores de Tirosina Quinase

Cenário Regulatório e Farmacovigilância de Agnósticos



Inibidores de RET

Aprovação “Acelerada”

Efeitos Adversos por Inibidores do RET?

Em relação às metodologias dos estudos:

- A falta de padrões de resultados de eficácia dificulta a avaliação de tecnologias em saúde. Nos ensaios clínicos analisados houve grande variação de parâmetros utilizados para demonstrar eficácia.

Em relação à aprovação regulatória:

- Diferentes parâmetros entre FDA e ANVISA.

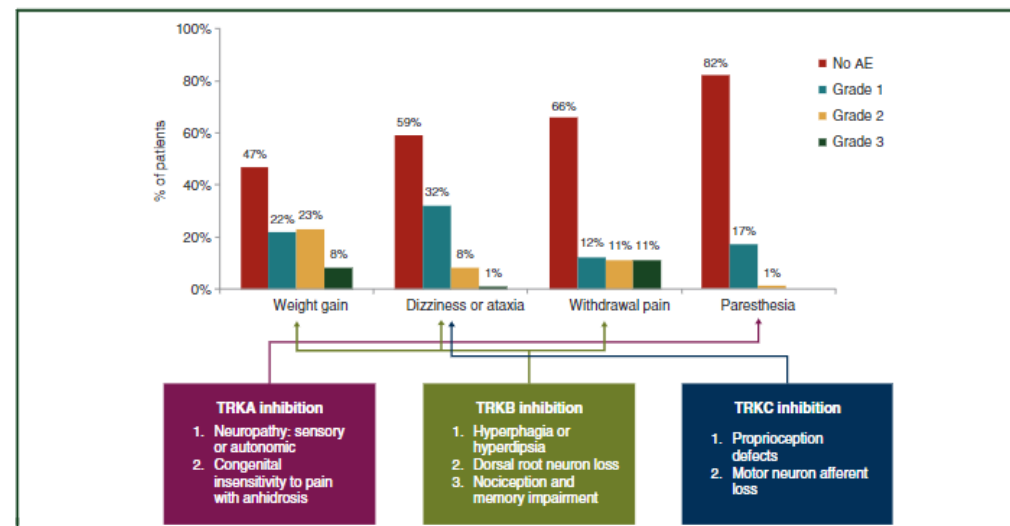


ORIGINAL ARTICLE

Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy

D. Liu¹, J. Flory^{2,3}, A. Lin^{3,4}, M. Offin^{2,3}, C. J. Falcon², Y. R. Murciano-Goroff², E. Rosen², R. Guo², E. Basu⁴, B. T. Li^{2,3}, J. J. Harding^{2,3}, G. Iyer^{2,3}, K. Jhaveri^{2,3}, M. M. Gounder^{2,3}, N. N. Shukla⁵, S. S. Roberts^{3,5}, J. Glade-Bender³, L. Kaplanis⁶, A. Schram^{2,3}, D. M. Hyman^{2,3} & A. Drilon^{2,3*}

Departments of ¹Pharmacy; ²Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York; ³Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York; Departments of ⁴Neurology; ⁵Pediatrics; ⁶Nursing, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA



Referencial Teórico

- Pathways in Human Cancer. Cell Signaling, 2015.
- Hanahan D, Weinberg W. *Cell*: 2011.
- Hanahan D, Weinberg R. *Cell*: 2000.
- BMC Med. 2022 Jul 8;20(1):219.
- Crusz S & Balkwill F. Nature Reviews Clinical Oncology, 2015.



Obrigado!

negrete.pharma@gmail.com

Christopher Negrete

GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO

