

ENCONTROS DA PRIMAVERA

2 - 5 abril 2025

Évora Hotel



Jornal do Congresso

N.º 1 | 3 ABRIL 2025 | N.º 2 | 4 ABRIL 2025



Encontros da Primavera
Um congresso de referência
na Oncologia em Portugal

NEWSIFARMA

MY ONCOLOGIA

A SUA FONTE DE INFORMAÇÃO ESPECIALIZADA

www.myoncologia.pt



TUKYSA[®]
tucatinib
50 mg 150 mg | comprimidos

Abrace a **SOBREVIVÊNCIA** no tratamento de 3^a linha do cancro da mama metastático HER2+

HER2+, positivo para o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (*human epidermal growth factor receptor 2-positive*).

Referência: Resumo das Características do Medicamento TUKYSA[®], disponível em <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=20360>, acessado a 2 de agosto de 2024.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. **TUKYSA** 50mg e 150mg comprimidos revestidos por película Cada comprimido revestido por película contém 50mg e 150mg de tucatinib, respetivamente. Excipientes com efeito conhecido: Cada comprimido revestido por película de 150 mg contém 27,64 mg de sódio e 30,29 mg de potássio. Uma dose de 300 mg de TUKYSA contém 55,3 mg de sódio e 60,6 mg de potássio. **Indicações terapêuticas** é indicado, em associação com o trastuzumab e a capecitabina, para o tratamento de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2. **Posologia** O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na administração de medicamentos antineoplásicos. A dose recomendada é de 300 mg de tucatinib (dois comprimidos de 150 mg) tomada duas vezes por dia continuamente, em associação com o trastuzumab e a capecitabina com as doses descritas na Tabela 1 do RCM completo. Consulte o RCM do trastuzumab e da capecitabina coadministrados para obter informação adicional. Os componentes do tratamento podem ser administrados segundo qualquer ordem. O tratamento com TUKYSA deve ser prosseguido até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. **Dose esquecida:** No caso de uma dose esquecida, o doente deve tomar a dose seguinte à hora programada habitual. **Modificação da dose:** As modificações recomendadas da dose de tucatinib para doentes com reações adversas (ver secção Efeitos indesejáveis) são apresentadas nas Tabelas 2 e 3 do RCM completo. Consulte o RCM do trastuzumab e da capecitabina coadministrados para modificações de dose para toxicidades que se suspeite serem causadas por estas terapêuticas. **Coadministração com inibidores da CYP2C8:** A utilização concomitante com inibidores potentes da CYP2C8 deve ser evitada. Se a coadministração com um inibidor potente da CYP2C8 não puder ser evitada, a dose inicial de tucatinib deve ser reduzida para 100 mg duas vezes por dia por via oral. Após a descontinuação do inibidor potente da CYP2C8 durante 3 semividas de eliminação, a dose de tucatinib que estava a ser tomada antes de iniciar o inibidor deve ser retomada. A monitorização relativamente à toxicidade de TUKYSA deve ser aumentada quando este é coadministrado com inibidores moderados da CYP2C8. **Populações especiais:** **Idosos** Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade \geq 65 anos. O tucatinib não foi investigado em doentes com mais de 80 anos de idade. **Compromisso renal** Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. **Compromisso hepático** Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro

ou moderado. Para doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C), recomenda-se uma dose inicial reduzida de 200 mg duas vezes por dia por via oral. **População pediátrica** A segurança e eficácia de TUKYSA em doentes pediátricos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração** utilização por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de engolir. TUKYSA deve ser tomado com aproximadamente 12 horas de intervalo, às mesmas horas todos os dias, com ou sem alimentos. TUKYSA pode ser tomado em simultâneo com a capecitabina. **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Efeitos indesejáveis:** **Resumo do perfil de segurança** As reações adversas de Grau 3 e 4 comunicadas com mais frequência (\geq 5%) durante o tratamento são diarreia (13%), aumento da ALT (6%) e aumento da AST (5%). Ocorreram reações adversas graves em 29% dos doentes tratados com tucatinib, e incluíram diarreia (4%), vômitos (3%) e náuseas (2%). Ocorreram reações adversas que levaram à descontinuação de TUKYSA em 6% dos doentes; as reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação foram diarreia (1%) e aumento da ALT (1%). Ocorreram reações adversas que levaram à redução da dose de TUKYSA em 23% dos doentes; as reações adversas mais frequentes que levaram à redução da dose foram diarreia (6%), aumento da ALT (5%) e aumento da AST (4%). Os dados resumidos nesta secção refletem a exposição a TUKYSA em 431 doentes com carcinoma da mama HER2 positivo localmente avançado irrecorrível ou metastático, que receberam TUKYSA em associação com trastuzumab e capecitabina em dois estudos, HER2CLIMB e ONT 380 005. A mediana da duração da exposição a TUKYSA nestes estudos foi de 7,4 meses (intervalo, < 0,1; 43,6). **Muito frequentes** (\geq 1/10): Epistaxe; Diarreia, náuseas, vômitos, estomatite; Erupção cutânea; Artralgia; Aumento da AST, aumento da ALT, aumento da bilirrubina sérica, perda de peso Para mais informação sobre a descrição de reações adversas selecionadas e populações especiais ver RCM completo. **Notificação de suspeitas de reações adversas:** A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, LP. **DATA DA REVISÃO** 07/2024. Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações deverá contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Já lá estamos?

Neoadjuvância no cancro da cabeça e pescoço



Ana Raquel Monteiro

Oncologia Médica,
ULS Gaia e Espinho

O tratamento sistémico neoadjuvante no cancro da cabeça e pescoço, administrado antes da cirurgia, tem tido até agora um papel marginal e não é considerado

uma abordagem terapêutica *standard*. No entanto, ao longo das últimas décadas, têm sido realizados diversos esforços para avaliar o seu potencial em contextos específicos, particularmente em doentes com tumores localmente avançados ou *borderline* ressecáveis.

Entre 1990 e 2015, a quimioterapia neoadjuvante com esquemas como TPF (docetaxel, cisplatina e 5-FU) foi estudada maioritariamente em ensaios de fase 2 e 3, com foco em tumores da cavidade oral. Embora os estudos não tenham demonstrado benefício em termos de sobrevivência global, observaram-se possíveis ganhos funcionais, sem comprometer a morbilidade perioperatória. A toxicidade significativa e a ausência de impacto na sobrevivência limitaram a adoção desta estratégia, que

permanece reservada a casos muito selecionados.

Mais recentemente, desde 2015, a imunoterapia surgiu como uma abordagem promissora, explorada em múltiplos ensaios clínicos, sobretudo de fase 2, e já não estando limitada a tumores da cavidade oral. Protocolos com um a dois ciclos agentes de imunoterapia antes da cirurgia, com ou sem manutenção do mesmo em contexto adjuvante, mostraram taxas de resposta objetiva entre 30 % e 70 %, e resultados encorajadores em termos de sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência global quando comparado com dados históricos, com toxicidade globalmente manejável^{1,2}.

O futuro próximo será marcado por uma intensificação da investigação clínica, com múltiplos ensaios a explorar combinações de

imunoterapia com quimioterapia ou outros agentes. Um dos estudos mais aguardados neste contexto é o ensaio de fase 3 KEYNOTE-689, que avalia o papel do pembrolizumab como parte de um regime perioperatório — iniciado antes da cirurgia e mantido em adjuvância — em doentes com carcinoma epidermóide localmente avançado da cabeça e pescoço ressecável. Segundo um *press release* recente, o estudo atingiu o seu *endpoint* primário de sobrevivência livre de eventos, podendo assim vir a representar um avanço na integração da imunoterapia em fases mais precoces do tratamento³. Assim, embora ainda em fase de investigação, a neoadjuvância no cancro da cabeça e pescoço poderá no futuro vir a desempenhar um papel mais relevante, contribuindo para melhorar o controlo da doença e alguns *outcomes* funcionais.

Referências

1. Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, et al. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Oct 1;6(10):1563-1570; 2. Uppaluri R et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Locally Advanced, Human Papillomavirus-Unrelated Head and Neck Cancer: A Multicenter, Phase II Trial. *Clin Cancer Res.* 2020 Oct 1;26(19):5140-5152. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1695. Epub 2020 Jul 14. Erratum in: *Clin Cancer Res.* 2021 Jan 1;27(1):357; 3. <https://www.merck.com/news/mercks-keytruda-pembrolizumab-met-primary-endpoint-of-event-free-survival-efs-as-perioperative-treatment-regimen-in-patients-with-resected-locally-advanced-head-and-neck-squamous-c/>

FLASHES



Quando parar?

A duração ideal da imunoterapia com inibidores de *checkpoint*



Ricardo Fernandes
Oncologia Médica, ULS Braga
e Hospital Lusíadas Braga

A Imunoterapia com inibidores de *checkpoint* imunológico (ICI) transformou o tratamento oncológico, com impacto na sobrevivência dos doentes em diversas neoplasias malignas. Se em contexto de doença precoce, a duração de tratamento com ICI está bem definida, em contexto de doença avançada, a duração ideal do tratamento ainda é uma questão controversa, sem um consenso definido. Estudos recentes investigam se a interrupção programada da terapia pode oferecer benefícios semelhantes à sua continuidade, equilibrando eficácia, toxicidade e custo. De entre vários estudos, uma revisão sistemática e meta-análise (*OTHERS Study, 2023*) avaliou 57 ensaios clínicos com 22.977 pacientes tratados com ICI. Os resultados mostraram que, para melanoma metastático, a imunoterapia contínua estava associada a maior sobrevivência global (OS), enquanto para o cancro de pulmão de não pequenas células (NSCLC), uma duração fixa de dois anos parece



A IMUNOTERAPIA COM INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICO (ICI) TRANSFORMOU O TRATAMENTO ONCOLÓGICO, COM IMPACTO NA SOBREVIVÊNCIA DOS DOENTES EM DIVERSAS NEOPLASIAS MALIGNAS

ser suficiente, sem impacto adicional com prolongamento do tratamento. Esses achados sugerem que a decisão não é linear e que deverá ter em conta vários aspetos, entre os quais o tipo de tumor. Outro estudo publicado na *Frontiers in Immunology (2022)* destacou que a resposta clínica ao tratamento pode orientar a interrupção. Doentes que atingem resposta completa (CR) em alguns tipos de tumores, como o melanoma, se pode equacionar

descontinuar os ICI após um período de seis meses a dois anos. Para aqueles com resposta parcial (PR) ou doença estável (SD), o período ideal parece ser de pelo menos dois anos antes de ponderar a interrupção. Eventos adversos imunomediados (irAE) são um fator crítico nesta decisão, uma vez que toxicidades graves podem exigir a suspensão precoce da imunoterapia. Neste contexto, a decisão sobre a duração da imunoterapia deve ser individualizada, levando em conta o tipo de tumor, a resposta clínica, os efeitos adversos e a qualidade de vida do doente. Embora na prática clínica atual se preconize com frequência um período fixo de dois anos em contexto avançado, há espaço para adaptações baseadas em biomarcadores preditivos e na evolução da doença. São essenciais estudos prospetivos para refinar as diretrizes e garantir que cada doente receba o tempo ideal de tratamento, maximizando os benefícios e minimizando os riscos.

FLASHES



Realidade nacional

Early phase & molecular tumor board



André Mansinho
START Lisboa
ULS Santa Maria

O diagnóstico e os tratamentos do cancro têm sido tradicionalmente baseados na classificação patológica e no órgão de origem. No entanto, a disponibilidade de uma quantidade sem precedentes de dados sobre a biologia molecular desta patologia, combinada com a sequenciação de nova geração e a química combinatória, proporcionou uma oportunidade única para o desenvolvimento de moléculas mais sofisticadas, capazes de atuar em alvos anteriormente considerados inatingíveis, trazendo uma revolução à Oncologia, mas também uma complexidade adicional. Num cenário cada vez mais similar ao das doenças raras, a personalização do tratamento exige abordagens sofisticadas e multidisciplinares. Em Portugal, aplicar este conceito de Medicina de precisão exige a integração de testes genómicos compreensivos e *Molecular Tumor Boards*, bem como o investimento em ensaios clínicos de fase precoce, o que tem o potencial de revolucionar os cuidados oncológicos, promovendo mais oportunidades para os nossos doentes.

Os testes genómicos compreensivos permitem identificar mutações acionáveis, orientando potenciais escolhas terapêuticas. Em Portugal, a adoção destes testes enfrenta barreiras como custo e falta de uma infraestrutura e plataforma de testagem homogénea. É também essencial garantir alternativas terapêuticas aquando da identificação deste tipo de alterações, sendo os ensaios clínicos cruciais nesta esfera.

Os ensaios de fase precoce são fundamentais para testar novas terapêuticas, identificar alvos moleculares e avaliar segurança e eficácia antes da expansão à larga escala. Em doenças oncológicas, onde o tempo é crítico, estes estudos oferecem acesso a tratamentos inovadores, especialmente para doentes sem opções convencionais. Contudo, devido à elevada especialização das equipas e à necessidade de uma infraestrutura hospitalar de apoio robusta, concentram-se ainda essencialmente em grandes centros urbanos, o que sublinha a necessidade de redes de referênciação.

Os *Molecular Tumor Boards* (MTB) complementam este ecossistema, reunindo especialistas multidisciplinares para interpretar estes dados complexos e recomendar estratégias personalizadas, na ausência de alternativas convencionais e de ensaios clínicos disponíveis. A implementação de MTB em hospitais portugueses pode otimizar decisões clínicas, mas exige formação contínua e integração com centros de referência. Para que estes recursos beneficiem todos os doentes, é igualmente crucial garantir equidade no acesso. Disparidades regionais limitam o alcance destas inovações. Estabelecer parcerias entre hospitais, universidades e indústria farmacêutica, criar centros de referência e fortalecer redes de referênciação são passos essenciais. É essencial assegurar que estas intervenções cheguem a todas as regiões, de modo a melhorar os resultados dos doentes e posicionar o país na vanguarda da inovação em Saúde.

FLASHES



Terapêutica anti-HER2 para todos? Cancro de mama avançado



Leonor Vasconcelos de Matos

Oncologia Médica, Unidade de Mama, Centro Clínico Champalimaud, Fundação Champalimaud

Em cancro de mama avançado, atualmente, é essencial que a avaliação da expressão do HER2 (recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) vá para além da sua avaliação dicotómica (positivo vs. negativo), e, seguindo as recomendações ASCO/CAP, que seja explícito no relatório anatómico-patológico a expressão imuno-histoquímica dos níveis de HER2, que se sabe também ser evolutiva e heterogénea. A expressão baixa ou muito baixa de HER2 em cancro de mama avançado revelou ter um importante valor preditivo de resposta à terapêutica com trastuzumab-deruxtecano (T-DXd), um novo anticorpo conjugado (ADC) com importante benefício clínico e

eficácia no prolongamento de sobrevivência em doentes com tumores que expressem HER2. Os ensaios Destiny-Breast 03, 04 e 06 forneceram dados robustos relativos à eficácia de T-DXd em diferentes contextos clínicos e perfis de expressão de HER2. O ensaio Destiny-Breast 03, realizado em doentes com cancro de mama metastático HER2 positivo, demonstrou que T-DXd é superior ao tratamento padrão com trastuzumab em termos de sobrevida livre de progressão (PFS) e taxa de resposta objetiva. A eficácia observada foi especialmente notável em doentes com alta expressão de HER2, mas a eficácia de T-DXd foi também significativa em pacientes com

expressão moderada de HER2, sugerindo que o T-DXd poderia ser eficaz numa população mais ampla de doentes com tumores HER2-positivos, mesmo quando a expressão do receptor não é tão elevada. O ensaio Destiny-Breast 04, focado em doentes com cancro de mama metastático HER2- baixo, revelou que T-DXd também pode ser eficaz em doentes cujos tumores expressam uma quantidade reduzida de HER2 (HER2 1+ ou 2+ com ISH negativo). Esses resultados vieram demonstrar que a eficácia deste ADC não está completamente dependente de uma alta expressão de HER2, desafiando a visão tradicional de que as terapias direcionadas ao

FLASHES



HER2 só seriam eficazes em casos de alta expressão do receptor. O estudo Destiny-Breast 06 continuou essa investigação e demonstrou-nos que a utilização de T-DXd é eficaz até para doentes cujos tumores tenham até uma muito baixa expressão de HER2, expandindo as indicações terapêuticas deste ADC. Os resultados deste estudo demonstraram que a presença de HER2, mesmo em níveis muito baixos, pode ser suficiente para a ação terapêutica de T-DXd, levando a comunidade científica a postular acerca da hipótese de que este fármaco poderia ser eficaz independentemente do nível de expressão de HER2, algo que observamos com outros ADC aprovados para cancro de mama

avanzado, como o sacituzumab govitecano. Os novos anticorpos conjugados apresentam um mecanismo de ação inovador, não só pelo mecanismo de reconhecimento de antígeno de superfície e internalização da *payload*, mas também pelo seu efeito *bystander*, este último um mecanismo crucial que potencialmente explicará em grande parte a eficácia destes fármacos, independente da expressão do antígeno *target*, apesar da sua eficácia ser otimizada de acordo com a quantificação de expressão deste antígeno. Importante também contemplar, quando refletimos sobre a utilização de T-DXd, que a



EM CANCRO DE MAMA AVANÇADO, ATUALMENTE, É ESSENCIAL QUE A AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DO HER2 VÁ PARA ALÉM DA SUA AVALIAÇÃO DICOTÓMICA E, SEGUINDO AS RECOMENDAÇÕES ASCO/CAP

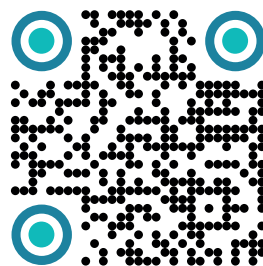
expressão heterogênea de HER2, com áreas de alta e baixa expressão dentro do mesmo tumor, pode explicar, em parte, os resultados positivos com este ADC, mesmo em tumores com baixa ou intermitente expressão de HER2. Em suma, os ensaios clínicos pivotais com a utilização de T-DXd em cancro de mama avançado informam-nos relativamente à utilização deste ADC apenas para doentes com tumores com expressão HER2. No entanto, estes resultados desafiam a tradicional dependência da expressão de HER2 para recomendar terapêutica anti-HER2 e convidam à reflexão relativa à expansão do espectro de doentes que pode beneficiar desta terapêutica.

FLASHES



INSTACONGRESS





ACEDA
À FOTOGALERIA
ONLINE



Antraciclina: o fim de uma era?



Inês Leão
Oncologia Médica,
ULS Santa Maria

As antraciclina têm sido a pedra basilar do tratamento do cancro da mama precoce. Contudo, o seu papel tem sido questionado devido ao perfil de toxicidade. Neste contexto, é essencial identificar os subgrupos em que descalçar o tratamento não compromete o prognóstico. Um dos estudos mais relevante que tentou responder a esta questão foi a meta-análise publicada pelo Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group que incluiu mais de 18.000 mulheres e que revelou que a adição de antraciclina a regimes com taxanos reduziu o risco de morte em 12 % e de recidiva em 14 %¹. No entanto, este benefício parece limitado a regimes em que os taxanos e as antraciclina são administrados de forma concomitante¹.

Tumores HER2-Negativos

Nos tumores HER2-negativos, a evidência crescente sugere que os regimes sem antraciclina apresentam eficácia semelhante, com exceção de alguns subgrupos de maior risco. Como demonstrado por uma meta-análise, restrita a esquemas sequenciais de taxanos e antraciclina, que não encontrou diferenças significativas em termos de sobrevivência livre de doença (DFS) ou sobrevivência global (OS), exceto por uma tendência favorável às antraciclina em tumores triplo-negativos e em caso de ≥4

gânglios linfáticos envolvidos². Nos tumores luminais HER2-negativos, dados exploratórios sugerem que tumores classificados como luminal B High2 pelo MammaPrint³ ou com *recurrence score* ≥31 no Oncotype-DX⁴ beneficiam de tratamento com antraciclina. Nos tumores triplo negativos, regimes livres de antraciclina podem ser considerados em tumores estadio I de baixo risco (consensos de St. Gallen 2025: em tumores pT1 pN0, 44 % do painel recomenda antraciclina se >1cm).

Tumores HER2-Positivos

Nos tumores HER2-positivos, as diretrizes da NCCN já não recomendam as antraciclina como tratamento preferencial, apesar da ausência de estudos desenhados especificamente para estabelecer a não inferioridade desses regimes. O ensaio TRAIN-2 não encontrou diferenças significativas em resposta patológica completa (pCR) ou OS aos três anos entre as doentes randomizadas para TCHP vs. FEC seguido de duplo bloqueio HER2⁵. O ensaio BCIRG-006, desenhado com o objetivo de analisar o benefício da associação do trastuzumab a dois esquemas de quimioterapia distintos, sugeriu uma eficácia semelhante entre regimes com ou sem antraciclina, desde que incluíssem trastuzumab⁶. O ensaio TRYPHAENA avaliou a segurança cardíaca e a eficácia de diferentes



EVIDÊNCIA CRESCENTE SUPORTA ESQUEMAS DE TRATAMENTO SEM ANTRACICLINA EM TUMORES HER2-POSITIVOS E LUMINAL HER2-NEGATIVOS DE BAIXO OU INTERMÉDIO RISCO

combinações terapêuticas associadas ao duplo bloqueio HER2, os resultados mostraram equivalência em termos de pCR e DFS aos três anos entre regimes contendo ou não antraciclina⁷. Para tumores estadio I, o ensaio APT demonstrou excelentes resultados com paclitaxel e trastuzumab adjuvantes, alcançando uma iDFS de 91 % aos 10 anos⁸.

Conclusão

A Medicina personalizada é crucial para otimizar a relação risco-benefício no tratamento do cancro da mama precoce. É essencial identificar, monitorizar e prevenir fatores de risco cardiovasculares, especialmente associados às antraciclina. Evidência crescente suporta esquemas de tratamento sem antraciclina em tumores HER2-positivos e luminal HER2-negativos de baixo ou intermédio risco.

Referências

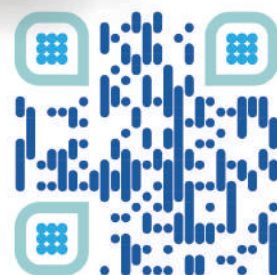
1. Braybrooke J, Bradley R, Gray R, Hills R, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Benefits and risks of anthracyclines in early-stage breast cancer - Authors' reply. *Lancet*. 2024;403(10433):1240; 2. Giffoni de Mello Morais Mata D, Rush MB, Smith-Uffen M, Younus J, Lohmann AE, Trudeau M, et al. The Omission of Anthracycline Chemotherapy in Women with Early HER2-Negative Breast Cancer-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Oncol*. 2024;31(8):4486-506; 3. O'Shaughnessy J, Graham CL, Whitworth P, Beitsch PD, Osborne CRC, Rahman RL, et al. Association of MammaPrint index and 3-year outcome of patients with HR+HER2- early-stage breast cancer treated with chemotherapy with or without anthracycline. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(abstract 511); 4. N C. Impact of anthracyclines in high genomic risk node-negative HR+/HER2- breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2024;Abstract GS303; 5. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(7):978-84; 6. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentje VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1630-40; 7. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018;89:27-35; 8. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, Tayob N, Pare L, Villacampa G, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):273-85.

TV

NEWSFARMA

**SAÚDE
PARA VER
E OUVIR.
TODOS
OS DIAS.**

A nova plataforma
de comunicação dedicada
aos profissionais
de Saúde.



iPARP: Passado, presente e futuro de uma terapêutica transformadora



Francisco Paralta Branco
Oncologia Médica,
ULS Loures e Odivelas
e Joaquim Chaves Saúde

A história dos inibidores da PARP (iPARP) é uma verdadeira viagem de superação científica. O seu percurso começou com grandes promessas, mas também com alguns percalços que quase colocaram em risco

o seu desenvolvimento. Os primeiros ensaios clínicos, conduzidos em populações não selecionadas, não demonstraram o impacto esperado — e durante algum tempo, a continuidade da sua investigação foi posta em causa. No entanto, a melhor compreensão do mecanismo de ação dos iPARP — uma terapêutica dirigida que interfere na reparação do ADN através da inibição da poli(ADP-ribose) polimerase — permitiu redefinir a sua estratégia de utilização clínica. O conceito de “letalidade sintética” abriu caminho para a seleção de doentes com défices na recombinação homóloga (HRD), como os portadores de mutações BRCA1/2, onde a eficácia dos iPARP se revelou verdadeiramente revolucionária. Atualmente, os iPARP fazem parte integrante do arsenal

terapêutico em várias patologias oncológicas, como o cancro do ovário, mama, próstata, pâncreas e, mais recentemente, endométrio. E com a expansão do conhecimento, sabemos hoje que o benefício dos iPARP pode estender-se para além dos doentes com HRD clássico, o que alarga o seu potencial terapêutico.

O futuro dos iPARP aponta em várias direções promissoras: a sua investigação em fases mais precoces da doença (tratamento neo/adjuvante), a identificação de novos biomarcadores e genes preditivos de resposta, e sobretudo a sua combinação com outras terapêuticas dirigidas ou imunomoduladoras. Estratégias como induzir dano no ADN com tratamentos exógenos e inibir a sua reparação com iPARP podem

permitir a sua utilização em doentes sem HRD, em sinergia com ARP, anti-VEGF ou ADC. Neste panorama, destaca-se uma nova geração de iPARP, como o saruparib — um inibidor seletivo da PARP1, com menor toxicidade e potencialmente maior eficácia antitumoral. O seu perfil farmacológico permite uma inibição mais duradoura e seletiva com menos efeitos adversos, favorecendo a sua combinação com outros agentes terapêuticos com toxicidades sobreponíveis.

Os iPARP são hoje uma realidade consolidada no tratamento oncológico e ao mesmo tempo um campo fértil para inovação e desenvolvimento. A sua evolução reflete a capacidade da ciência em transformar obstáculos em oportunidades — e o seu futuro continuará, certamente, a desafiar os limites da Oncologia personalizada.

Desafios e expectativas

Antibody-drug-conjugates



Mário Fontes e Sousa
Oncologia Médica,
ULS Lisboa Ocidental

Os anticorpos conjugados a fármacos, *antibody-drug-conjugates*, (ADC) constituem uma das mudanças de paradigma no tratamento da doença oncológica, fazendo chegar determinado citotóxico às células com alvo molecular específico. Apesar da sua utilização desde há mais de uma década, nos últimos anos a inovação tem sido muito significativa, e continua até aos nossos dias. Na Sessão Especial II, com o mote “Terapêuticas Inovadoras: o que está para vir?”, naturalmente, os ADC ocupam um lugar de destaque.



É UM MOMENTO PARA REVISITAR OS CONCEITOS INERENTES A ESTA TECNOLOGIA, PARA MELHOR COMPREENDER COMO TEM SIDO A EVOLUÇÃO E, AINDA MAIS IMPORTANTE, O QUE PODE O FUTURO RESERVAR

É um momento para rever os conceitos inerentes a esta tecnologia, para melhor compreender como tem sido a evolução (tanto na procura de maior eficácia como na de menor toxicidade) e, ainda mais importante, o que pode o futuro reservar.

Cancro do reto

Imunoterapia para preservação



Ana Filipa Harrison
Assistente Hospitalar
Graduada.
Oncologia Médica,
ULS Loures-Odivelas

O conceito de preservação de órgão não é recente, mas tem ganho terreno em vários cenários oncológicos em que a cirurgia representa uma alta morbilidade e perda de qualidade de vida. O carcinoma do reto é uma destas situações, particularmente quando a cirurgia implica sequelas permanentes como a ostomia ou alterações da continência fecal. O conceito de *watch and wait* no carcinoma do reto – ou vigilância ativa pós tratamento neoadjuvante – tem apresentado bons resultados ao longo de 20 anos. Quando falamos de imunoterapia começamos com um subtipo muito particular de tumores – aqueles com expressão aumentada de microssatélites, doravante identificados como MSI-H. Estes tumores são raros, no reto principalmente, mesmo em doença localizada – cerca de 5%. Têm historicamente menor benefício na resposta e sobrevivência face aos esquemas

**O CONCEITO DE
WATCH AND WAIT NO
CARCINOMA DO RETO
– OU VIGILÂNCIA ATIVA
PÓS TRATAMENTO
NEOAJUVANTE – TEM
APRESENTADO BONS
RESULTADOS AO LONGO
DE 20 ANOS**

de quimioterapia convencional. Na doença avançada, a imunoterapia (monoterapia, mas particularmente combinação) mostrou taxas de resposta muito promissoras. Para responder à pergunta formulada – podemos preservar o órgão nos tumores localizados do reto MSI-H? – temos então de explorar alguns conceitos. O primeiro é se podemos estabelecer conclusões sobre o ADC do reto em estudos sobre tumores do cólon, como o NICHE-2 ou 3. Na verdade são tumores biologicamente diferentes e logo devemos ter alguma cautela na extrapolação. O segundo é se podemos confirmar na Imagiologia tradicional na avaliação de resposta clínica completa. Alguns estudos parecem mostrar que a Radiologia convencional deverá ser complementada com dados metabólicos (PET TC) para definir melhor os grandes respondedores. O terceiro é se todos os MSI-H são respondedores – e quais são os que não respondem. No estudo pioneiro do dostarlimab, por exemplo, todos os doentes responderam – nenhum tinha a mutação BRAF, apenas 57% tinham mutação germinativa. No NICHE-2, os doentes com mutação germinativa tiveram melhor taxa de resposta completa que os com mutação esporádica, e os doentes com BRAFmut obtiveram menores taxas de resposta completa. O quarto é a duração de tratamento. No estudo do dostarlimab, todos os doentes completaram nove ciclos de tratamento; noutros estudos



**OS DADOS SOBRE
A DURAÇÃO DE
TRATAMENTO IDEAL
E A IMPLICAÇÃO DO
WATCH AND WAIT NAS
TAXAS DE SOBREVIVÊNCIA
NESTE SUBGRUPO SÃO
AINDA ESCASSOS**

a imunoterapia foi suspensa após definição de CCR, com manutenção de boas respostas. Estabelece-se assim que a imunoterapia terá certamente um papel de remodelação contínuo do perfil imunitário do doente.

O quinto tema, talvez o mais interessante, é como extrapolar a imunoterapia para tumores MSS, a grande maioria. Sabemos que estratégias como a radioterapia podem aumentar a imunossensibilidade de tumores “frios”, mas os dados de imunoterapia em combinação com quimio e radioterapia em tumores MSS ainda são preliminares – precisamos de mais dados.

Sabemos então isto: tumores MSI-H do reto são raros, mas têm altas de resposta muito altas a imunoterapia. Os dados sobre a duração de tratamento ideal e a implicação do *watch and wait* nas taxas de sobrevivência neste subgrupo são ainda escassos.



Diretora Institucional: Ana Branquinho | anabranquinho@newsfarma.pt
Diretor Comercial: Miguel Ingenefer Afonso | miguelafonso@newsfarma.pt
newsfarma@newsfarma.pt | www.newsfarma.pt

AGÊNCIA OFICIAL

factorchave[®]
marketing integrado

congressos@factorchave.pt
www.factorchave.pt

ORGANIZAÇÃO

DNA PRIME[®]
SCIENTIFIC EDUCATION
POWERED BY FactorChave

geral@dnaprime.org
www.dnaprime.org

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Nome do medicamento Verzenios 50 mg comprimidos revestidos por película. Verzenios 100 mg comprimidos revestidos por película. Verzenios 150 mg comprimidos revestidos por película. **Composição qualitativa e quantitativa** Verzenios 50 mg comprimidos revestidos por película Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de abemaciclib. **Excipientes com efeito conhecido:** Cada comprimido revestido por película contém 14 mg de lactose mono-hidratada. Verzenios 100 mg comprimidos revestidos por película Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de abemaciclib. **Excipientes com efeito conhecido:** Cada comprimido revestido por película contém 28 mg de lactose mono-hidratada. Verzenios 150 mg comprimidos revestidos por película Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de abemaciclib. **Excipientes com efeito conhecido:** Cada comprimido revestido por película contém 42 mg de lactose mono-hidratada. Lista completa de excipientes, ver "Lista dos excipientes". **Forma farmacêutica** Comprimido revestido por película (comprimido). Verzenios 50 mg comprimidos revestidos por película: Comprimido bege, oval com 5,2 x 9,5 mm, gravado com "Lilly" numa das faces e "50" na outra. Verzenios 100 mg comprimidos revestidos por película: Comprimido branco, oval com 6,6 x 12,0 mm, gravado com "Lilly" numa das faces e "100" na outra. Verzenios 150 mg comprimidos revestidos por película: Comprimido amarelo, oval com 7,5 x 13,7 mm, gravado com "Lilly" numa das faces e "150" na outra. **Indicações terapêuticas** **Câncer da mama precoce:** Verzenios em combinação com terapêutica endócrina é indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama precoce com recetor hormonal (HR)-positivo, recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo, com gânglios positivos e com elevado risco de recorrência (ver secção 5.1 do RCM). Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina com um inibidor da aromatase deve ser combinada com um agonista da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH). **Câncer da mama avançado ou metastático:** Verzenios é indicado para o tratamento de mulheres com cancro da mama localmente avançado ou metastático com recetor hormonal (HR)-positivo e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo em combinação com um inibidor da aromatase ou fulvestrant como terapêutica endócrina inicial, ou em mulheres que receberam anteriormente uma terapêutica endócrina. No caso de mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina deve ser combinada com um agonista LHRH. **Posologia e modo de administração** A terapêutica com Verzenios deve ser iniciada e supervisionada por médicos com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas. **Posologia** A dose recomendada de abemaciclib é de 150 mg, duas vezes por dia, quando utilizada em combinação com a terapêutica endócrina. Consulte o resumo das características do medicamento (RCM) do agente combinado da terapêutica endócrina para a posologia recomendada. **Duração do tratamento** **Câncer da mama precoce:** Verzenios deve ser tomado de forma contínua durante dois anos, ou até ocorrer recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. **Câncer da mama avançado ou metastático:** Verzenios deve ser tomado concomitantemente, enquanto o doente obtiver benefício clínico da terapêutica ou até ocorrer toxicidade inaceitável. Se o doente vomitar ou falhar uma dose de Verzenios, deve ser instruído a tomar a dose seguinte à hora marcada; não deve ser tomada uma dose adicional. **Ajustes posológicos:** O tratamento de algumas reações adversas pode requerer a interrupção da dose e/ou redução da dose como demonstrado nas Tabelas 1-7.

Tabela 1. Recomendações de ajuste posológico em caso de reações adversas

	Dose de Verzenios terapêutica de combinação
Dose recomendada	150 mg, duas vezes por dia
Ajuste da primeira dose	100 mg, duas vezes por dia
Ajuste da segunda dose	50 mg, duas vezes por dia

Tabela 2. Recomendações de tratamento em caso de toxicidades hematológicas O hemograma completo deve ser monitorizado antes do início da terapêutica com Verzenios, a cada duas semanas nos primeiros dois meses, mensalmente nos dois meses seguintes e como clinicamente indicado. Antes do início do tratamento, os valores recomendados são: contagem absoluta de neutrófilos (CAN) ≥ 1 500/mm³, plaquetas ≥ 100 000/mm³ e hemoglobina ≥ 8 g/dl.

Toxicidade ^{a, b}	Recomendações de tratamento
Grau 1 ou 2	Não é necessário qualquer ajuste posológico.
Grau 3	Suspender a dose até a toxicidade regredir para Grau 2 ou inferior. A redução da dose não é necessária.
Grau 3, recorrente; ou Grau 4	Suspender a dose até a toxicidade regredir para Grau 2 ou inferior. Retomar com a dose mais baixa seguinte.
O doente necessita da administração de fatores de crescimento celular	Suspender a dose de abemaciclib durante, pelo menos, 48 horas, depois de a última dose de fatores de crescimento celular ter sido administrada ou até a toxicidade regredir para Grau 2 ou inferior. Retomar com a dose mais baixa seguinte, a não ser que a dose já tenha sido reduzida devido à toxicidade que levou à utilização do fator de crescimento

^a Critérios da Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI) (Instituto Nacional do Câncer). ^b CAN: Grau 1: CAN < LIN - 1 500/mm³; Grau 2: CAN 1 000 - <1 500/mm³; Grau 3: CAN 500 - <1 000/mm³; Grau 4: CAN <500/mm³. LIN = limite inferior do normal.

Tabela 3. Recomendações de tratamento em caso de diarreia O tratamento com agentes antidiarreicos, como a loperamida, deve ser iniciado ao primeiro sinal de fezes moles.

Toxicidade ^a	Recomendações de tratamento
Grau 1	Não é necessário qualquer ajuste posológico.
Grau 2	Se a toxicidade não regredir em 24 horas para Grau 1 ou inferior, suspenda a dose até à resolução. A redução da dose não é necessária.
Grau 2 que persiste ou reaparece, após retoma da mesma dose, apesar das medidas de suporte.	Suspender a dose até a toxicidade regredir para Grau 1 ou inferior. Retomar com a dose mais baixa seguinte.
Grau 3 ou 4 ou requer hospitalização	

^a CTCAE NCI

Tabela 4. Recomendações de tratamento em caso de aumento de aminotransferases A alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST) devem ser monitorizadas antes do início da terapêutica com Verzenios, a cada duas semanas nos primeiros dois meses, mensalmente nos dois meses seguintes e como clinicamente indicado.

Toxicidade ^a	Recomendações de tratamento
Grau 1 (> LSN - 3,0 x LSN)	Não é necessário qualquer ajuste posológico.
Grau 2 (> 3,0-5,0 x LSN)	Suspender a dose até a toxicidade regredir para o grau inicial ou Grau 1. Retomar com a dose mais baixa seguinte.
Grau 2 persistente ou recorrente, ou Grau 3 (>5,0-20,0 x LSN)	
Aumento da AST e/ou ALT > 3 x LSN com bilirrubina total > 2 x LSN, na ausência de colestase.	Descontinuar o abemaciclib.
Grau 4 (> 20,0 x LSN)	Descontinuar abemaciclib.

^a CTCAE NCI. LSN = limite superior do normal.

Tabela 5. Recomendações de tratamento para doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite

Toxicidade ^a	Recomendações de tratamento
Grau 1 ou 2	Não é necessário qualquer ajuste posológico.
Toxicidade de Grau 2 persistente ou recorrente que não se resolve com as medidas de suporte máximas para regredir para o grau inicial ou Grau 1 em 7 dias	Suspender a dose até a toxicidade regredir para grau inicial ou Grau 1. Retomar com a dose mais baixa seguinte.
Grau 3 ou 4	Descontinuar abemaciclib.

^a CTCAE NCI

Tabela 6. Recomendações de tratamento em caso de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV)

Toxicidade ^a	Recomendações de tratamento
Câncer da mama precoce	
Todos os Graus (1, 2, 3 ou 4)	Suspender a dose e tratar como clinicamente indicado. O tratamento com abemaciclib pode ser retomado quando o doente estiver clinicamente estável.
Câncer da mama avançado ou metastático	
Grau 1 ou 2	Não é necessário modificar a dose. Suspender a dose e tratar como clinicamente indicado. O tratamento com abemaciclib pode ser retomado quando o doente estiver clinicamente estável.
Grau 3 ou 4	

^a CTCAE NCI

Tabela 7. Recomendações de tratamento em caso de toxicidades não hematológicas (excluindo diarreia, aumento de aminotransferases, DPI/pneumonite e TEV)

Toxicidade ^a	Recomendações de tratamento
Grau 1 ou 2	Não é necessário qualquer ajuste posológico.
Toxicidade de Grau 2 persistente ou recorrente que não se resolve com as medidas de suporte máximas para regredir para o grau inicial ou Grau 1 em 7 dias	Suspender a dose até a toxicidade regredir para Grau 1 ou inferior. Retomar com a dose mais baixa seguinte.
Grau 3 ou 4	

^a CTCAE NCI.

Inibidores da CYP3A4: O uso concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 deve ser evitado. Se os inibidores potentes da CYP3A4 não podem ser evitados, a dose de abemaciclib deve ser reduzida para 100 mg duas vezes por dia. Doentes que tenham a sua dose de abemaciclib reduzida para 100 mg duas vezes por dia e em que a coadministração de um inibidor potente da CYP3A4 não pode ser evitada, a dose de abemaciclib deve ser ainda mais reduzida para 50 mg duas vezes por dia. Doentes que tenham a sua dose de abemaciclib reduzida para 50 mg duas vezes por dia e em que a coadministração de um inibidor potente da CYP3A4 não pode ser evitada, a dose de abemaciclib deve ser mantida com uma monitorização rigorosa de sinais de toxicidade. Alternativamente, a dose de abemaciclib pode ser reduzida para 50 mg uma vez por dia ou descontinuada. Se o inibidor da CYP3A4 for descontinuado, a dose de abemaciclib deve ser aumentada para a dose utilizada antes do início do inibidor da CYP3A4 (após 3 a 5 semividas do inibidor da CYP3A4). **Populações especiais. Idosos:** Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade (ver secção 5.2 do RCM). **Compromisso renal:** Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Não existem dados disponíveis sobre a administração de abemaciclib em doentes com compromisso renal grave, doença renal em fase terminal ou submetidos a diálise (ver secção 5.2 do RCM). O abemaciclib deve ser administrado com precaução em doentes com compromisso renal grave, com uma monitorização atenta para detetar sinais de toxicidade. **Compromisso hepático:** Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) ou moderado (Child Pugh B). Em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C), é recomendada uma diminuição na frequência posológica para uma única administração diária (ver secção 5.2 do RCM). **População pediátrica:** A segurança e eficácia de abemaciclib em crianças e adolescentes com 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração** Verzenios é de administração oral. A dose pode ser tomada com ou sem alimentos. Não deve ser tomado com toranja ou sumo de toranja (ver secção 4.5 do RCM). Os doentes devem tomar as doses aproximadamente à mesma hora, todos os dias. O comprimido deve ser engolido inteiro (os doentes não devem mastigar, esmagar ou partir os comprimidos antes de os engolir). **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na "Lista dos excipientes". **Efeitos indesejáveis** **Resumo do perfil de segurança** As reações adversas que ocorrem mais frequentemente são diarreia, infeções, neutropenia, leucopenia, anemia, fadiga, náuseas, vômitos, alopecia e diminuição do apetite. Das reações adversas mais frequentes, as de Grau ≥ 3 foram menos de 5% com exceção da neutropenia, leucopenia e diarreia. **Lista tabelada de reações adversas** Nas tabelas seguintes, as reações adversas são listadas de acordo com a ordem das classes de sistemas de órgãos da MedDRA e frequência. Os níveis de frequência são: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$), e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 8. Reações adversas notificadas em estudos de Fase 3 com abemaciclib em combinação com terapia endócrina* (N = 3 559) e durante a experiência pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações	Infeções ^b			
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia, Leucopenia, Anemia, Trombocitopenia, Linfopenia ^h		Neutropenia febril ^e	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite			
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias ⁱ , Disgeusia ^g , Tonturas ^g			
Afeções oculares		Aumento da lacrimação	Fotopsia	
Vasculopatias		Tromboembolismo venoso ^c		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		DPI/pneumonia ^d		
Doenças gastrointestinais	Diarreia, Vômitos, Náuseas, Estomatite ^f	Dispepsia ^f		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia ^g , Prurido ^g , Erupção cutânea ^g	Alterações ungueais ⁱ , Pele seca ^g		Eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Fraqueza muscular ^g		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia ^g , Fadiga			
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da alanina aminotransferase ^g , Aumento da aspartato aminotransferase ^g			

*Abemaciclib em combinação com anastrozol, letrozol, exemestano, tamoxifeno ou fulvestrant. ^hInfeções inclui todos os termos preferenciais que fazem parte da classe de sistema de órgãos "infeções e infestações". ^oOs acontecimentos tromboembólicos venosos incluem trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombose dos seios venosos cerebrais, trombose das veias axilar-subclávia, TVP da veia cava inferior e trombose venosa pélvica. ^dDPI/pneumonia no cancro da mama precoce inclui todos os Termos Preferidos que fazem parte de doença pulmonar intersticial do MedDRA SMQ. No cancro da mama metastático, os termos preferenciais incluem doença pulmonar intersticial, pneumonia, pneumonia em organização, fibrose pulmonar e bronquiolite obliterante. ^eConsiderados Reações Adversas apenas no contexto do cancro da mama metastático (MONARCH 2 e MONARCH 3). ^fConsiderados Reações Adversas apenas no contexto do cancro da mama precoce (monarchE). ^gFrequentes no contexto do cancro da mama precoce (monarchE), muito frequentes no contexto do cancro da mama metastático (MONARCH 2 e MONARCH 3). ^hFrequentes no contexto de cancro da mama metastático (MONARCH 2 e MONARCH 3), muito frequentes no contexto do cancro da mama precoce (monarchE). **Descrição das reações adversas selecionadas** **Neutropenia:** Foi frequentemente notificada neutropenia em todos os estudos. No estudo monarchE, foi notificada neutropenia em 45,8% dos doentes. Foi notificada uma diminuição da contagem do número de neutrófilos de Grau 3 ou 4 (com base nos resultados laboratoriais) em 19,1% dos doentes tratados com abemaciclib em combinação com terapêutica endócrina com uma mediana do tempo até ao início de 30 dias, e uma mediana do tempo até à resolução de 16 dias. Foi notificada neutropenia febril em 0,3% dos doentes. Nos estudos MONARCH 2 e MONARCH 3 foi notificada neutropenia em 45,1% dos doentes. Foi notificada uma diminuição da contagem do número de neutrófilos de Grau 3 ou 4 (com base nos resultados laboratoriais) em 28,2% dos doentes tratados com abemaciclib em combinação com inibidores da aromatase ou fulvestrant. A mediana do tempo até ao início de neutropenia de Grau 3 ou 4 foi de 29 a 33 dias, e a mediana do tempo até à resolução foi de 11 a 15 dias. Foi notificada neutropenia febril em 0,9% dos doentes. É recomendada uma alteração da dose para os doentes que desenvolvam neutropenia de Grau 3 ou 4 (ver "Posologia e modo de administração"). **Diarreia:** A diarreia foi a reação adversa notificada mais frequentemente (ver Tabela 8). A incidência foi superior durante o primeiro mês de tratamento com abemaciclib e foi inferior subsequentemente. No estudo monarchE, a mediana do tempo até à ocorrência do primeiro acontecimento de diarreia de qualquer grau foi de 8 dias. A mediana da duração da diarreia foi de 7 dias para o Grau 2 e 5 dias para o Grau 3. Nos estudos MONARCH 2 e MONARCH 3, a mediana do tempo até à ocorrência do primeiro acontecimento de diarreia de qualquer grau foi aproximadamente 6 a 8 dias. A duração mediana da diarreia foi de 9 a 12 dias para o Grau 2 e 6 a 8 dias para o Grau 3. A diarreia regressou ao grau inicial ou a um grau inferior com um tratamento de suporte, como a loperamida, e/ou um ajuste posológico (ver "Posologia e modo de administração"). **Aumento de aminotransferases:** No estudo monarchE, foram notificados com frequência aumentos da ALT e AST (12,3% e 11,8%, respetivamente) em doentes tratados com abemaciclib em combinação com terapêutica endócrina. Foram notificadas elevações da ALT ou AST de Grau 3 ou 4 (com base nos resultados laboratoriais) em 2,6% e 1,6% dos doentes. A mediana do tempo para o início da elevação da ALT de Grau 3 ou 4 foi de 118 dias, e a mediana do tempo até à resolução foi de 14,5 dias. A mediana do tempo para o início da elevação da AST de Grau 3 ou 4 foi de 90,5 dias, e a mediana do tempo até à resolução foi de 11 dias. Nos estudos MONARCH 2 e MONARCH 3, foram notificadas com frequência elevações da ALT e AST (15,1% e 14,2%, respetivamente) em doentes tratados com abemaciclib em combinação com inibidores da aromatase ou fulvestrant. Foram notificadas elevações de ALT e AST de Grau 3 ou 4 (com base nos resultados laboratoriais) em 6,1% e 4,2% dos doentes. A mediana do tempo para o início da elevação da ALT de Grau 3 ou 4 foi de 57 a 61 dias, e a mediana do tempo até à resolução foi de 14 dias. A mediana do tempo para o início da elevação da AST de Grau 3 ou 4 foi de 71 a 185 dias, e a mediana do tempo até à resolução foi de 13 a 15 dias. É recomendada uma alteração da dose para os doentes que desenvolvam um aumento da ALT ou AST de Grau 3 ou 4 (ver "Posologia e modo de administração"). **Creatinina:** Apesar de não ser uma reação adversa, o abemaciclib demonstrou aumentar a creatinina sérica. No estudo monarchE, 99,3% dos doentes tiveram elevações da creatinina sérica (com base nos resultados laboratoriais) e, entre eles, 0,5% dos doentes tiveram elevações de Grau 3 ou 4. Nos doentes tratados apenas com terapêutica endócrina, 91,0% notificaram uma elevação da creatinina sérica (com todos os graus laboratoriais). Nos estudos MONARCH 2 e MONARCH 3, 98,3% dos doentes tiveram elevações da creatinina sérica (com base nos resultados laboratoriais) e, destes, 1,9% dos doentes tiveram elevações de Grau 3 ou 4. Nos doentes tratados com um inibidor da aromatase ou fulvestrant em monoterapia, 78,4% notificaram um aumento na creatinina sérica (todos os graus laboratoriais). Foi demonstrado que o abemaciclib aumenta a creatinina sérica devido à inibição dos transportadores da secreção tubular renal sem afetar a função glomerular (como medida pela depuração do iohexol) (ver secção 4.5 do RCM). Nos estudos clínicos, ocorreram aumentos na creatinina sérica no primeiro mês de tratamento com abemaciclib, permaneceram elevados mas estáveis durante o período de tratamento, foram reversíveis após a descontinuação do tratamento e não foram acompanhados por alterações nos marcadores da função renal, como o nitrogénio ureico no sangue (BUN), creatinina C ou taxa de filtração glomerular calculada com base na creatinina C. **Notificação de suspeitas de reações adversas:** A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Ela permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação: Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoam> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel: +351 21 798 73 73. Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita). E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt **Data da revisão do texto:** 04 de julho de 2024. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **Medicamento autorizado para efeitos de aquisição hospitalar.** Medicamento sujeito a receita médica restrita. Para mais informações contactar o representante do titular da Autorização de Introdução no Mercado. Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda, Torre Ocidente, Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7, Fração A/D, 1500-392 LISBOA, Matriculada na Conservatória do registo Comercial de Cascais sob o número único de matrícula e de pessoa colectiva 500165602. Sociedade por quotas com o capital de €1.650.000,00.



**AGORA
FINANCIADO**

também para
o Cancro da
Mama Precoce
RH+, HER2-

ELA PRECISA DE TODA A

*esperança
do mundo*

E MUITO MAIS



**Verzenios® é o primeiro e único inibidor
CDK4/6 aprovado e financiado no cancro
da mama precoce e metastático RH+, HER2-.¹⁻³**

Medicamento sujeito a receita médica restrita. Medicamento autorizado para efeitos de aquisição hospitalar.
Para mais informações contactar o representante do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Referências: 1. Resumo das Características do Medicamento Verzenios; 2. Pfizer Ibrance EPAR. Jun 2023; 3. Novartis Kisqali EPAR. Ago 2023.


Verzenios™
abemaciclib

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Torre Ocidente, Rua Galileu Galilei, N°2, Piso 7, Fração A/D, 1500-392 LISBOA Matriculada na Conservatória do registo Comercial de Cascais sob o número único de matrícula e de pessoa colectiva 500165602. Sociedade por quotas com o capital de €1.650.000,00.

PP-AL-PT-0484/JUL2024

Lilly