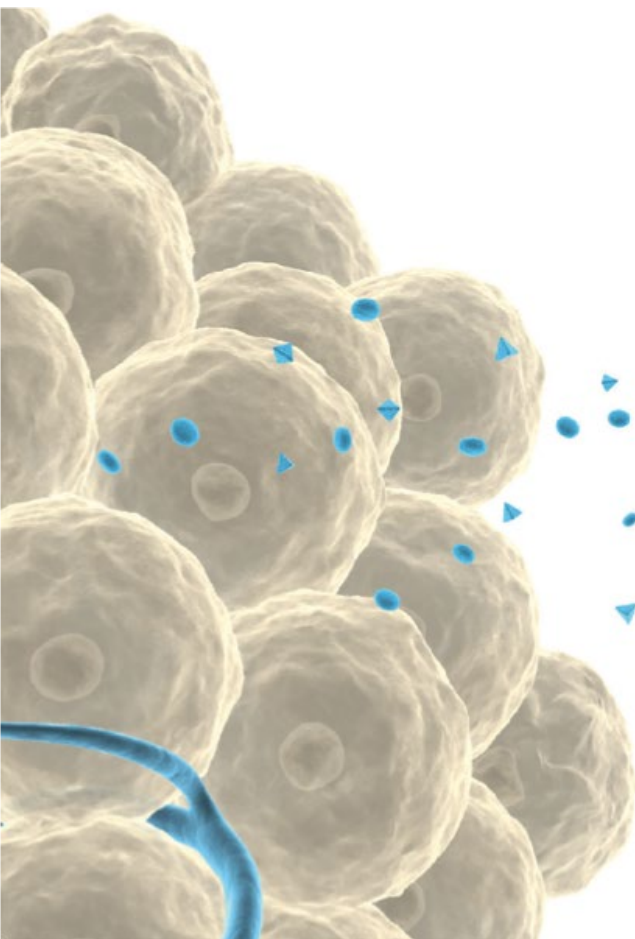


O PRIMEIRO ANTINEOPLÁSICO APROVADO NO BRASIL ESPECIFICAMENTE PARA CÃES

Palladia: Inovação e pioneirismo em busca da melhor qualidade de vida.



PALLADIA É O ÚNICO INIBIDOR DE RECEPTORES DE TIROSINA QUINASE (RTK) COM EFEITOS ANTIANGIOGÊNICOS E ANTIPROLIFERATIVOS DESENVOLVIDO PARA TRATAR O MASTOCITOMA (MCT) CANINO

Palladia[®]
fosfato de toceranib

Estudos em modelos de roedores demonstraram que o bloqueio de receptores VEGFR-2 e PDGFR- β melhora a regressão da vasculatura tumoral em comparação ao bloqueio de qualquer um dos receptores isoladamente¹⁻³

◦ PALLADIA inibe a atividade de VEGFR-2, um RTK expresso nas células endoteliais^{4,5}

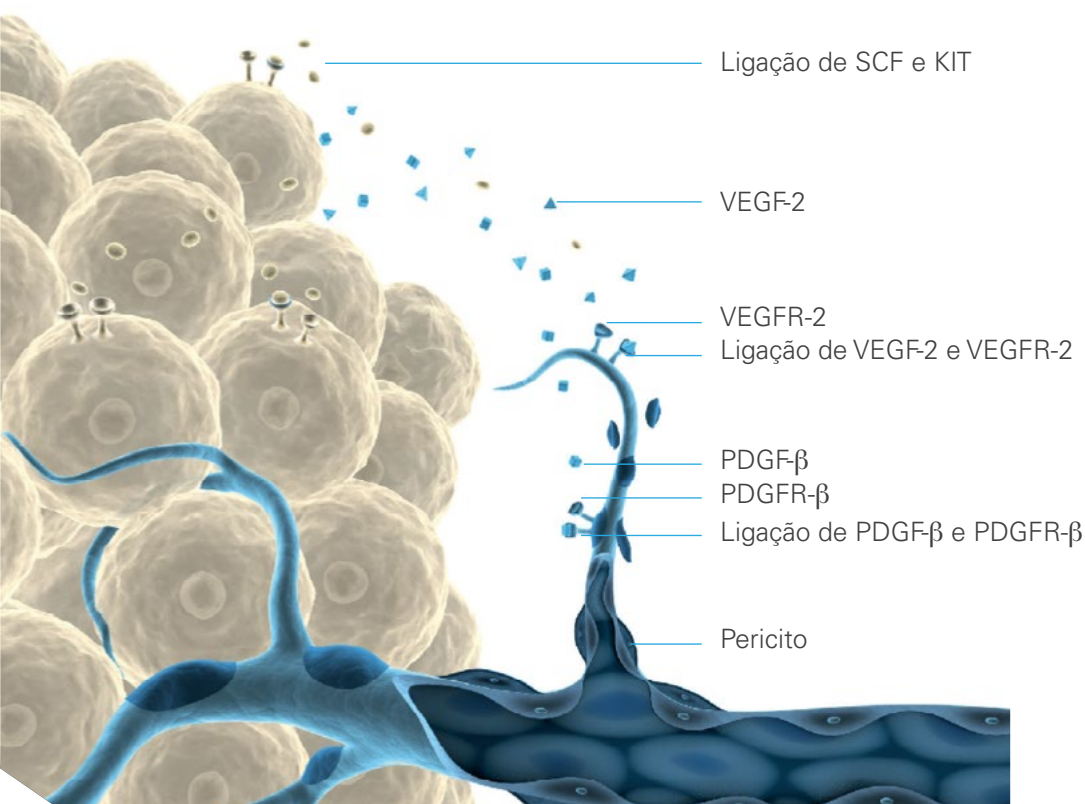
◦ PALLADIA inibe a atividade de PDGFR- β , um RTK expresso nos pericitos^{4,5}

Estudos demonstraram que o bloqueio dos receptores KIT normais ou com mutação inibe o crescimento de MCT, levando à apoptose de células tumorais em cultura.^{6,7}

◦ PALLADIA inibe o receptor KIT nas células tumorais⁴

◦ KIT é normalmente desregulado no MCT canino^{6-8,9}

A inibição simultânea de RTK nas células endoteliais, pericitos e células tumorais interrompe vários processos necessários para o crescimento dos tumores.^{2,3,6,7}



SCF - *stem cell factor* (fator de células pluripotentes)
KIT - receptor do fator de células pluripotentes
VEGF-2 - *vascular endothelial growth factor* (fator de crescimento endotelial vascular)
VEGFR-2 - receptor do fator de crescimento endotelial vascular
PDGF- β - *platelet derived growth factor* (fator do crescimento derivado de plaquetas β)
PDGFR- β - receptor do fator do crescimento derivado de plaquetas β

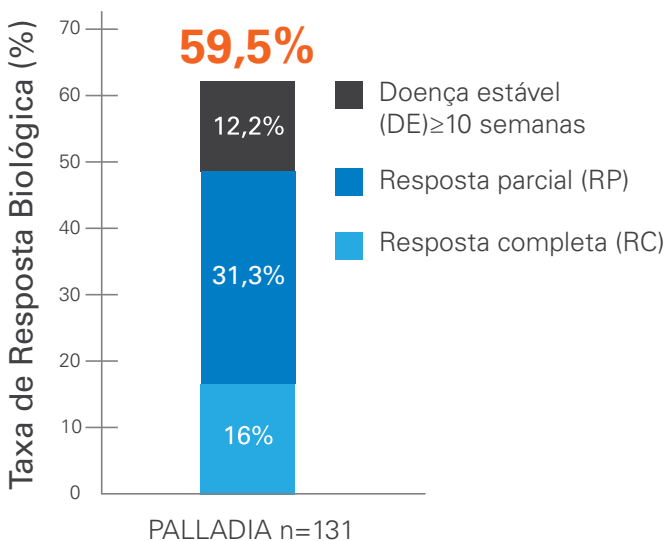
EM CÃES TRATADOS COM PALLADIA, APROXIMADAMENTE 60% DOS MCT DESAPARECERAM, REGREDIRAM OU SE ESTABILIZARAM^{1,10}

Palladia[®]
fosfato de toceranib

O estudo clínico principal de campo teve um desenho multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo. Foi realizado em 10 centros oncológicos de referência e incluiu 151 cães portadores de MCT¹

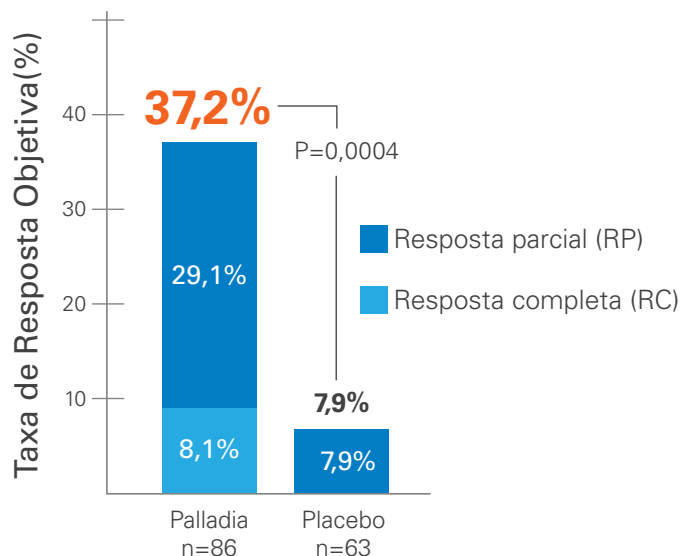
Os cães foram randomizados para receber PALLADIA ou placebo (proporção de 4:3) durante as 6 semanas da fase cega. O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva ao final das 6 semanas da fase cega, definida como a proporção de cães que tiveram remissão completa (RC) ou parcial (RP). Cães de ambos os grupos puderam receber PALLADIA na fase aberta ao final das 6 semanas da fase cega caso tivessem alcançado uma resposta biológica durante a fase cega, ou se apresentassem progressão da doença a qualquer momento enquanto estivessem recebendo placebo. A resposta clínica foi avaliada de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), tendo sido modificados para a avaliação de MCT canino.¹

PALLADIA demonstrou uma taxa de resposta biológica de aproximadamente 60% na fase cega juntamente com a fase aberta^{1,10}

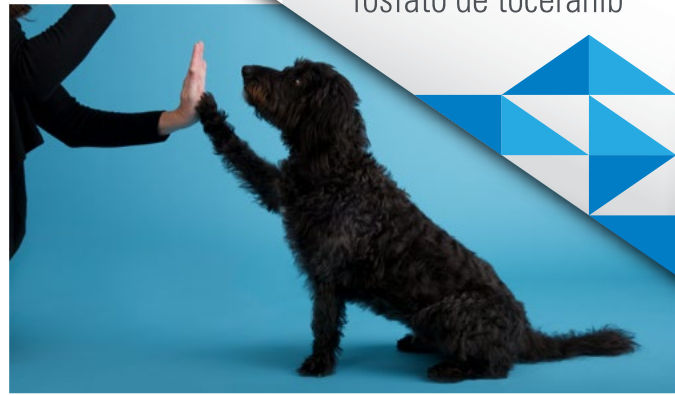


54% dos cães sem mutação no gene *c-kit* alcançaram uma resposta biológica com PALLADIA.¹⁰

PALLADIA proporcionou uma melhora estatisticamente significativa da resposta objetiva em comparação ao placebo na fase cega de 6 semanas de duração^{1A}



A qualidade de vida relacionada à saúde melhorou significativamente (p=0,030) em cães que demonstraram uma resposta objetiva com PALLADIA.¹



Resposta completa (RC): supressão de todas as lesões-alvo e não alvo e o não surgimento de qualquer nova lesão.

Resposta parcial (RP): redução de pelo menos 30% na soma dos maiores diâmetros das lesões-alvo, não progressão das lesões não alvo e não aparecimento de qualquer nova lesão.

Doença Progressiva (DP): aumento de pelo menos 20% do tamanho da lesão-alvo, progressão incontestável de lesões não alvo ou surgimento de nova lesão.

Doença estável (DE): a que não se enquadra como RP ou DP.¹

A maioria dos eventos adversos (EA) associados a PALLADIA são controláveis se reconhecidos precocemente^{1,5,9}

Os EA mais comuns associados a PALLADIA envolvem sintomas gastrintestinais (GI)

- Os EA com PALLADIA podem ser graves, mas a maior parte deles é de intensidade leve a moderada, e são geralmente controláveis, principalmente se reconhecidos precocemente.¹
- Os efeitos colaterais mais comumente reportados incluem diarreia, anorexia, letargia, vômito, claudicação e perda de peso.¹
- Recomenda-se o monitoramento atento aos EA gastrintestinais. Complicações gastrintestinais graves, às vezes fatais, incluindo perfuração GI, ocorreram raramente em cães tratados com PALLADIA.¹

Eventos adversos (qualquer grau)	Fosfato de Toceranib (n=87)	Placebo (n=64)
Diarreia	46%	26,6%
Neutropenia	46%	6,3%
Perda de peso	14,9%	3,1%
Sangue nas fezes/ hemorragia GI/ diarreia hemorrágica	12,6%	3,1%

EA estatisticamente significativos de todos os graus estão incluídos na tabela acima. Não houve diferença significativa em nenhum EA de graus 3 ou 4 entre PALLADIA e placebo.



Palladia®
fosfato de toceranib

Administrar PALLADIA é conveniente para você e para os tutores de cães

- A dose inicial de PALLADIA é de 3,25 mg/kg via oral a cada 48 h⁴
- Os comprimidos revestidos de PALLADIA estão disponíveis em três apresentações para uma dosagem precisa⁴
- Reduções de doses e suspensões de tratamento podem ser usadas para controlar EA⁴
- PALLADIA pode ser administrado pelo tutor do cão em casa⁴; veja a bula para detalhes
- Não é necessário exame de mutação *c-kit* antes da administração de PALLADIA; cães sem mutação *c-kit* também tiveram benefícios¹⁰

PALLADIA é a única terapia antiangiogênica e antiproliferativa desenvolvida especificamente para cães, oferecendo uma nova e promissora abordagem de tratamento para MCT.

Referências: 1. London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, et al. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin Cancer Res.* 15(11):3856-3865. 2. Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, Bergsland E, Hanahan D. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest.* 2003;111:1287-1295. 3. Potapova O, Laird AD, Nannini MA, et al. Contribution of individual targets to the antitumor efficacy of the multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248. *Mol Cancer Ther.* 2006;5:1280-1289. 4. PALLADIA - bula do produto. 5. London CA, Hannah AL, Zadovskaya R, et al. Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clin Cancer Res.* 2003;9:2755-2768. 6. Liao AT, Chien MB, Shenoy N, et al. Inhibition of constitutively active forms of mutant kit by multitargeted indolinone tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2002;100:585-593. 7. Pryer NK, Lee LB, Zadovskaya R, et al. Proof of target for SU11654: inhibition of KIT phosphorylation in canine mast cell tumors. *Clin Cancer Res.* 2003;9:5729-5734. 8. Downing S, Chien MB, Kass PH, Moore PF, London CA. Prevalence and importance of internal tandem duplications in exons 11 and 12 of *c-kit* in mast cell tumors of dogs. *Am J Vet Res.* 2002;63:1718-1723. 9. Letard S, Yang Y, Hanssens K, et al. Gain-of-function mutations in the extracellular domain of KIT are common in canine mast cell tumors. *Mol Cancer Res.* 2008;6:1137-1145. 10. Zoetis data on file.