

Bloco 3 - Ensaio Clínico Fase II

Tumores sólidos - Oncologia I

Camila Finardi Roubik - 9275786
Daniela Balero - 8971627

Ensaio Clínico Fase II

Os ensaios clínicos fase II compreendem um número maior de indivíduos e estes têm a doença ou condição para qual procedimento está sendo estudado.

O objetivo é obter mais dados se segurança e avaliar a eficácia do novo medicamento ou novo procedimento. Também são realizados geralmente nesta fase, a avaliação de diferentes dosagens, bem como indicações, do medicamento/procedimento em questão.



Phase II study of everolimus in metastatic urothelial cancer

- **Introdução**

- ★ Estudo de fase II do everolimus no câncer urotelial metastático.
 - ★ Nos EUA, o carcinoma urotelial (UC) da bexiga é uma doença maligna comum, com mais de 70000 casos e 14.000 mortes ocorrendo em 2010. **A sobrevida** de pacientes com UC metastático é de **15 meses**.
 - ★ O everolimus é uma terapia direcionada aprovada pelo FDA para tratamento de diversas neoplasias e inibe seletivamente a mTOR.
 - ★ mTOR é uma serina-treonina-quinase que faz parte da sinalização de fosfoinositol 3-cinase (PI3K) / Akt / fosfatase e desempenha um papel crítico na regulação da **síntese de proteínas, crescimento celular, proliferação, sobrevivência e angiogênese**.
 - ★ Análise imuno-histoquímica mostrou que a via da mTOR está ativada no câncer urotelial. Além disso everolimus inibe o crescimento de linhagens celulares de UC in vitro e mostrou atividade em modelos de camundongos.
- 

Pacientes - Critérios de inclusão e Exclusão

- No total, **45 pacientes** com UC metastática que progrediram após a terapia de primeira linha foram avaliados no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (NY, EUA).
- **Critérios de inclusão:**
- Pacientes com UC metastática progressiva previamente tratada de bexiga, pelve renal, ureter ou uretra, confirmados histologicamente no hospital.
- Tratado anteriormente com 1 a 4 agentes citotóxicos.
- Pelo menos 4 semanas devem ter decorrido após quimioterapia ou radioterapia.
- Também deviam atender critérios de idade (>18 anos) e exames laboratoriais (ex: creatinina, colesterol, neutrófilos, plaquetas, etc).
- **Critérios de exclusão:**

Grandes cirurgias dentro de 4 semanas; metástases do sistema nervoso central; uso de quaisquer outros medicamentos em investigação; tratamento crônico com corticosteróides sistêmicos ou agentes imunossupressores; outro câncer ativo, DM não controlado, etc.

Tratamento

- Estudo **não randomizado** de **braço único**, no qual **todos os pacientes receberam everolimus 10 mg por via oral uma vez ao dia continuamente** (um ciclo = 4 semanas).
- A terapia foi continuada até a progressão da doença (POD) ou toxicidade inaceitável. As reduções de dose para toxicidade incluíram: nível de dose 1 = 5 mg por dia e nível de dose 2 = 5 mg em dias alternados.

Avaliação

- A medição do tumor foi avaliada na linha de base (baseline), após cada dois ciclos e após a conclusão / retirada. A resposta foi avaliada usando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (versão 1.0).
 - A segurança foi avaliada no dia 1 de cada ciclo e no dia 14 do ciclo 1.
 - Expressão do marcador de via mTOR e detecção de mutação Marcadores da ativação da via mTOR foram avaliados por imuno-histoquímica.
-

Bioestatística e EndPoints

- **Desfecho primário:** sobrevida livre de progressão (SLP) em 2 meses e a segurança do everolimus.

Supondo uma taxa de erro tipo I de 5% e poder de 80%, 13 dos 23 pacientes precisavam estar livres de progressão em 2 meses para avançar para o estágio dois, no qual outros 14 pacientes seriam incluídos, dando um total de 37 pacientes. Se 24 pacientes estivessem livres de progressão em 2 meses no final do estágio dois, o agente seria considerado promissor. O PFS e a sobrevida global (OS) foram calculados desde o início do tratamento até a doença progressiva ou morte e analisados pelo método de Kaplan – Meier.

Uma alteração no protocolo considerou os pacientes não passíveis de avaliação para o desfecho primário de SLP, se receberam um ciclo ou menos de everolímus e foram descontinuados do estudo por rápida deterioração clínica relacionada à progressão da doença ou a eventos adversos não relacionados ao everolimus. Esses pacientes foram substituídos para o desfecho primário de SLP.

As frequências de toxicidade foram tabuladas de acordo com os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos, versão 3.0.

- **Desfecho secundário:** taxa de resposta, estimada como:

A proporção de pacientes que atendem aos critérios de resposta completa mais resposta parcial usando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (versão 1.0).

Resultados

Characteristic	Value
Age (years), median (range)	66 (32–84)
KPS, median (range)	90 (70–100)
Sex, n (%)	
Male	31 (69)
Female	14 (31)
Previous chemotherapy, number of agents (%)	
2	30 (67)
3	13 (29)
4	2 (4)
Primary site of disease, n (%)	
Bladder	32 (71)
Ureter	2 (4)
Renal pelvis	11 (24)
Visceral metastases	36 (80)
Lung	23 (51)
Liver	19 (42)
Bone	6 (13)
Node-only disease	9 (20)
Risk group, n*	
0	14
1	18
2	10
3	3

KPS, Karnofsky performance status. *Adverse risk factors include Eastern Cooperative Oncology Group performance status >0, haemoglobin level <10 g/dL and the presence of liver metastasis, which can be categorized into four risk groups (zero, one, two or three prognostic factors present) [18].

45 pacientes inscritos entre Fevereiro/2009 - Novembro/2010;

37 foram avaliados para o *endpoint* da sobrevida livre de progressão;

7 pacientes foram eliminados do estudo por deterioração clínica rápida relacionada à progressão da doença ou eventos adversos não relacionados ao everolimus;

1 paciente saiu para buscar tratamento alternativo.



Resultados



- A mediana (IC 95%) da sobrevida livre de progressão para todos os 45 pacientes e os 37 pacientes avaliados foi de 2,6 (1,8–3,5) meses e 3,3 (2,1–3,7) meses, e a mediana (IC 95%) sobrevivência geral foi de 8,3 (5,5–12,1) meses e 9,8 (7,8–15,2) meses, respectivamente.
- Dois pacientes (5%) obtiveram resposta parcial nas metástases nodais, um dos quais obteve uma diminuição de 94% nas lesões alvo e permanece no everolimus por mais de 26 meses. O outro respondedor experimentou uma diminuição de 36% nas lesões alvo com uma sobrevivência livre de progressão de 5,9 meses.
- Um paciente saiu do estudo após admissão de dor nas costas e fadiga com altos níveis séricos de creatinina e creatina fosfoquinase, compatíveis com rabdomiólise, que melhorou com a hidratação intravenosa. O paciente estava tomando atorvastatina, que também pode estar associada à rabdomiólise. Esse evento foi considerado possivelmente relacionado ao everolimus e o paciente foi descontinuado do tratamento em estudo

Discussão

Embora o estudo **não tenha atingido seu objetivo primário**, a sobrevida livre de progressão e sobrevida geral mediana (IC 95%) para os pacientes avaliáveis de 3,3 (2,1–3,7) meses e 9,8 (7,8–15,2) meses, juntamente com as duas respostas parciais observadas, **mostra atividade para everolimus no câncer urotelial**. Em uma população de pacientes não selecionados com UC avançada progredindo após quimioterapia à base de platina, o **everolimus possui atividade de agente único semelhante à observada na quimioterapia padrão**. No entanto, um subconjunto de pacientes exibiu pequenas regressões, sugerindo que o everolimus possui um efeito antitumoral relevante tanto biológica quanto clinicamente em certos indivíduos.

Foram observadas toxicidades de grau 3/4 em 29 (64%) pacientes, incluindo fadiga, infecção, anemia, linfopenia, hiperglicemia e hipofosfatemia (como pode ser observado na tabela a seguir). Pneumonite relacionada ao everolimus (um grau 3) e infecção grau 3 foram observadas em seis pacientes. O tratamento foi interrompido como resultado da toxicidade relacionada ao medicamento em oito pacientes.

Embora o pequeno número de pacientes inscritos e avaliáveis no presente estudo, bem como outros fatores, limitem nossa capacidade de avaliar com precisão a resposta à terapia com everolimus, **esses resultados são semelhantes aos resultados modestos observados em estudos avaliar quimioterapia padrão**, e, portanto, isso não altera a conclusão de que o resultado em pacientes não selecionados tratados com everolimus é ruim.

Adverse event*	Grade	
	1-2	3-4
	n (%)	n (%)
Non-haematological		
Fatigue	39 (87)	5 (11)
Weight loss	29 (64)	1 (2)
Mucositis	24 (53)	3 (7)
Rash	22 (49)	0 (0)
Constipation	21 (47)	0 (0)
Neuropathy	21 (47)	0 (0)
Oedema	20 (44)	1 (2)
Urinary frequency/urgency	15 (33)	0 (0)
Nausea	14 (31)	0 (0)
Dyspnoea	11 (24)	1 (2)
Vomiting	10 (22)	0 (0)
Fever	9 (20)	0 (0)
Diarrhoea	7 (16)	0 (0)
Pain	6 (13)	1 (2)
Infection	0 (0)	6 (13)
Cough	6 (13)	0 (0)
Pneumonitis	5 (11)	1 (2)
Dysgeusia	4 (9)	0 (0)
Haemorrhage	2 (4)	1 (2)
Dehydration	0 (0)	2 (4)
Pruritis	2 (4)	0 (0)
Confusion	1 (2)	0 (0)
Dry mouth	1 (2)	0 (0)
Dry skin	1 (2)	0 (0)
Enteritis	1 (2)	0 (0)
Flushing	1 (2)	0 (0)
Heartburn	1 (2)	0 (0)
Hypoxia	1 (2)	1 (2)
Muscle weakness	1 (2)	0 (0)
Gastroesophageal reflux disease	1 (2)	0 (0)
Myositis	0 (0)	1 (2)

Adverse event*	Grade	
	1-2	3-4
	n (%)	n (%)
Renal failure	0 (0)	1 (2)
Arrhythmia	0 (0)	1 (2)
Laboratory		
Anemia	39 (87)	9 (20)
Thrombocytopenia	21 (47)	0 (0)
Leukopenia	16 (36)	1 (2)
Neutropenia	7 (16)	1 (2)
Lymphopenia	0 (0)	5 (11)
Elevated aspartate aminotransferase	30 (67)	3 (7)
Elevated alanine aminotransferase	27 (60)	2 (4)
Elevated alkaline phosphatase	22 (49)	1 (2)
Hypoalbuminaemia	27 (60)	0 (0)
Hyperbilirubinaemia	1 (2)	1 (2)
Hyponatraemia	11 (24)	3 (7)
Hypernatraemia	7 (16)	0 (0)
Hypokalaemia	7 (16)	1 (2)
Hyperkalaemia	7 (16)	0 (0)
Hypophosphataemia	16 (36)	4 (9)
Hypomagnesaemia	6 (13)	0 (0)
Hyperglycaemia	42 (93)	5 (11)
Hypercholesterolaemia	29 (64)	0 (0)
Hypertriglyceridaemia	28 (62)	1 (2)
Elevated creatinine	26 (58)	1 (2)
International normalized ratio, abnormal	18 (40)	7 (16)
Partial thromboplastin time, abnormal	12 (27)	2 (4)

*All adverse events with a suspected relationship with everolimus are listed, in addition to all adverse events that occurred in >10% of the study population, regardless of causality.



Referências Bibliográficas:

- FASES DO ESTUDO CLÍNICO. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Disponível em: <<http://www.icesp.org.br/ensino-e-pesquisa/nucleo-de-pesquisa/fases-do-estudo-clinico>> Acesso em: 17/05/2020;
- QUAIS SÃO AS FASES DA PESQUISA CLÍNICA?. Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP. Disponível em: <<https://www.fcm.unicamp.br/fcm/cpc-centro-de-pesquisa-clinica/pesquisa-clinica/quais-sao-fases-da-pesquisa-clinica>> Acesso em: 17/05/2020;
- MILOWSKY, M. I.; IYER, G.; REGAZZI, A. M.; AL-AHMADIE, H.; GERST, S. R.; OSTROVNAYA, I.; GELLERT, L. L.; KAPLAN, R.; GARCIA-GROSSMAN, I. R.; PENDSE, D.; BALAR, A. V.; FLAHERTY, A. M.; TROUT, A.; SOLIT, D. B.; BAJORIN, D. F. Phase II study of everolimus in metastatic urothelial cancer. **BJU International**, v. 112, n. 4, p. 462–470, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23551593>;