

Doenças Oncológicas I: Tumores Sólidos

Ensaios Clínicos de Fase 3

Elisangela Silva nºUSP 8021620

Giovanna Carvalho nºUSP 9819510

Ensaio de Fase 3 - Doenças Oncológicas

Características



Os estudos clínicos de fase III costumam ser muito maiores e **podem incluir milhares de pacientes**.

O objetivo é **confirmar eficácia e a segurança**, o que permite, por exemplo, estabelecer o perfil terapêutico do princípio ativo (indicações, dose e via de administração, contraindicações, efeitos colaterais e medidas de precaução).

Nesta fase, o novo medicamento é frequentemente **comparado** ao tratamento padrão para se verificar se o novo medicamento possui benefícios em relação aos medicamentos atuais.

Esta etapa também ajuda a obter provas mais concretas sobre os possíveis **efeitos colaterais** dos medicamentos para os pacientes.

Ensaio de Fase 3 - Doenças Oncológicas

1. Objetivos Primários e Secundários (endpoints)



- Demonstrar os efeitos e segurança de uma terapia experimental comparado com a terapia padrão

Objetivos de Eficácia

- 1º: avaliar a eficácia de atezolizumabe + nab-paclitaxel comparado com placebo + nab-paclitaxel através da medida da sobrevida livre de progressão (PFS)
- 2º: avaliar eficácia de atozlizumabe + nab-paclitaxel comparado com placebo + nab-paclitaxel através da medida da sobrevida global (OS), taxa de resposta objetiva (OR, via RECIST), duração da resposta objetiva (DOR) e avaliar os resultados relatados pelo paciente (PROs) do estado de saúde / qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) associado ao uso de atezolizumabe

Objetivos de Segurança

- Segurança e tolerabilidade do atezolizumabe + nab-paclitaxel em comparação com o placebo + nab-paclitaxel; incidência de ATAs contra atezolizumabe e explorar a potencial relação da resposta de imunogenicidade com farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e eficácia

2. Características da população



Critérios de inclusão

- Mulheres ou homens com idade superior a 18 anos
- TNBC metastático ou localmente avançado, documentado histologicamente (ausência de expressão de HER2, ER e PR)
- Nenhuma quimioterapia prévia ou terapia sistêmica direcionada para inoperantes localmente avançados ou TNBC metastático
- Elegível para monoterapia com taxano (ou seja, ausência de progressão clínica rápida, risco de vida) metástases viscerais ou a necessidade de controle rápido de sintomas e / ou doenças)
- Amostras representativas de tumor
- Status de desempenho ECOG de 0 ou 1
- Expectativa de vida maior que 12 semanas
- Doença mensurável, conforme definido pelo RECIST v1.1
- Parâmetros hematológicos e bioquímicos

Ensaio de Fase 3 - Doenças Oncológicas

2. Características da população



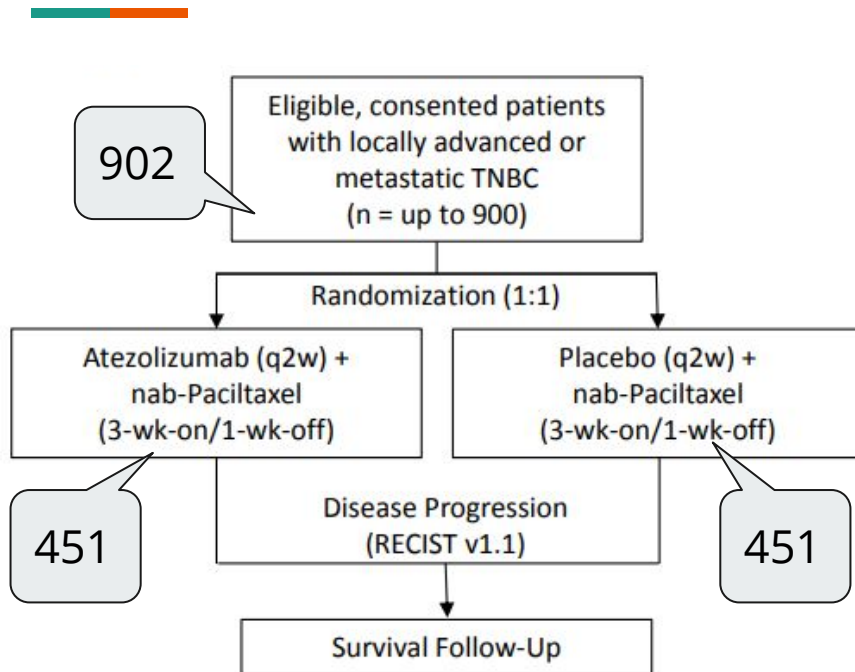
Critérios de exclusão específicos do câncer

- Compressão da medula espinhal não tratada definitivamente com cirurgia e / ou radiação
- Doença conhecida do SNC, exceto as metástases do SNC assintomáticas tratadas
- Doença leptomeníngea
- Derrame pleural descontrolado, derrame pericárdico ou ascite
- Dor descontrolada relacionada ao tumor
- Hipercalemia não controlada
- Malignidades diferentes do TNBC

Critérios Gerais de Exclusão Médica

- Gravidez ou lactação
- Evidência de doença concomitante não controlada significativa que possa afetar a conformidade com o protocolo
- Doença cardiovascular significativa ...

Ensaio de Fase 3 - Doenças Oncológicas



ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = performance status; q2w = every 2 weeks; RECIST v1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; TNBC = triple-negative breast cancer; wk = week.

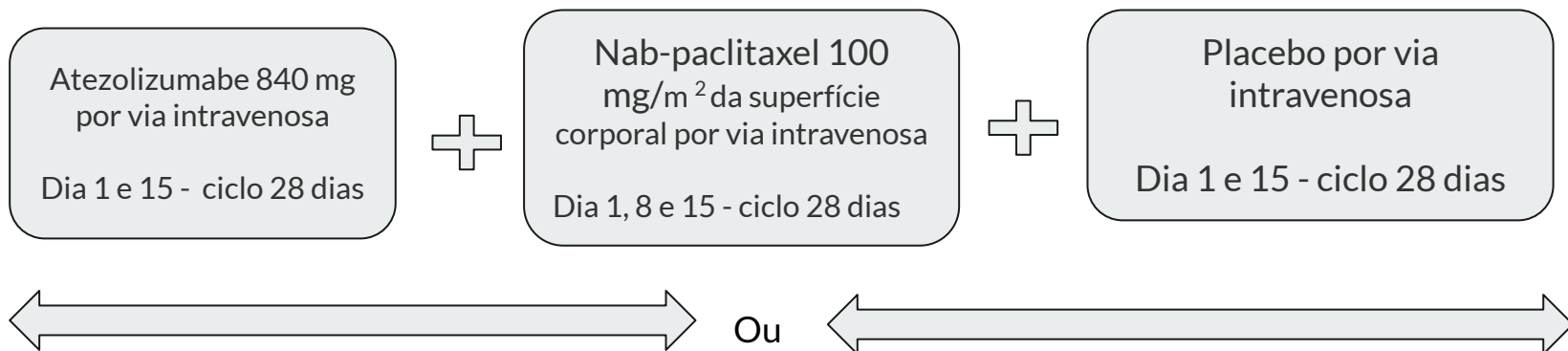
Randomizado, controlado por placebo, duplo-cego.

A randomização foi estratificada por uso anterior de taxano anterior, metástases hepáticas e expressão de PD-L1 em células imunes infiltradas em tumores.

- Braço controle: placebo
- Braço comparador: atezolizumabe

A cada 2 semanas

4. Cronograma de tratamento



- Tratamento atribuído até progressão ou toxicidade inaceitável
- Expectativa de duração do estudo: 4 anos
- Final do estudo: até a última consulta de acompanhamento do último paciente inscrito

5. Duração do Estudo



Este estudo foi desenhado para durar 53 meses após a inclusão do primeiro paciente (~4,5 anos)

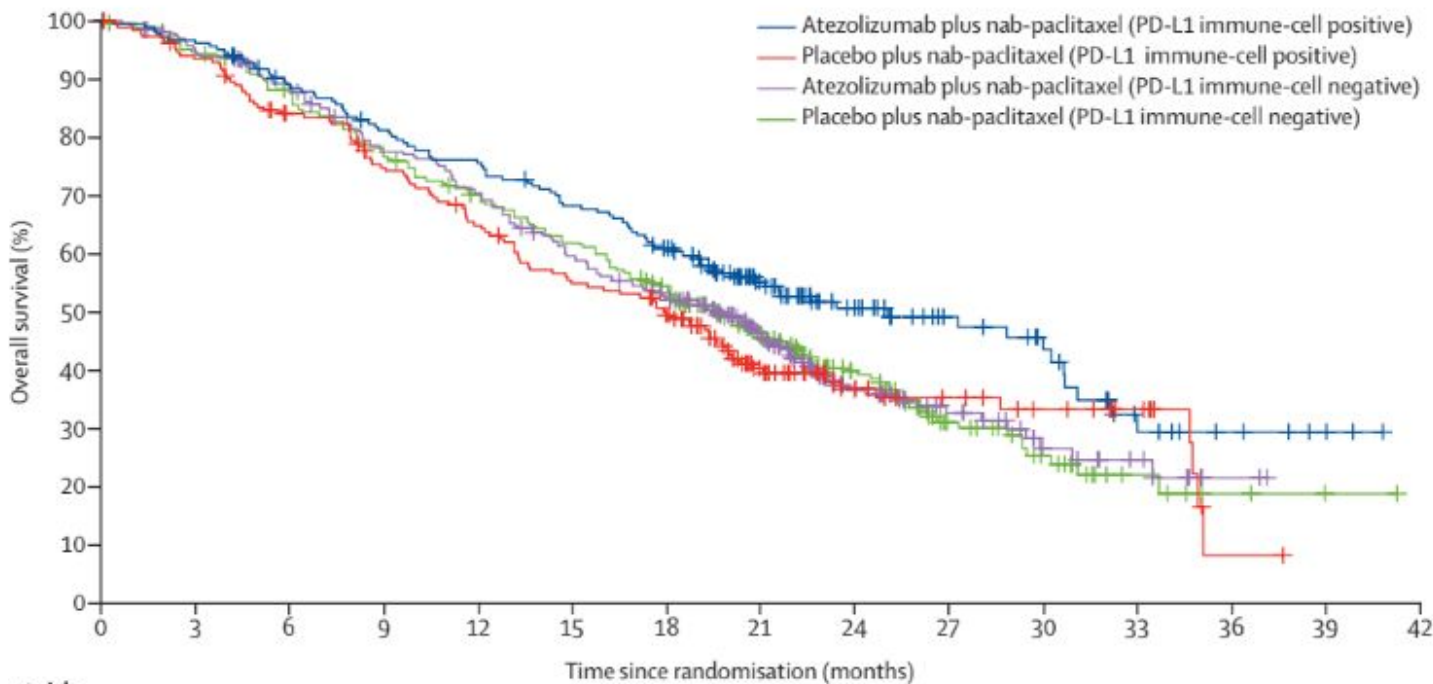
- Planejamento: quando tiver sido observado aproximadamente o número pré-planejado de mortes.

Os eventos do OS(sobrevida global) serão monitorados ao longo do curso do estudo.

Ensaio de Fase 3 - Doenças Oncológicas

6. Resultados

- Alcançou seu objetivo de sobrevivência livre de progressão, mostrando um benefício significativo de sobrevida livre de progressão com atezolizumabe como tratamento de primeira linha para TNBC.



- O status positivo da célula imune PD-L1 prediz benefício clínico com atezolizumabe + nab-paclitaxel

7. Eventos Adversos

- Atezolizumab 224 (49%) x Placebo 187 (43%) - EA grau 3 e 4;
- EA descontinuou qualquer medicamento do estudo: 74 (16%) dos 453 (atezolizumab) x 35 (8%) de 437 pacientes no grupo placebo - causa: toxicidade - neuropatia periférica (em 20 [4%] pacientes);
- 1 morte de interesse especial em cada grupo de tratamento devido a hepatite (atezolizumab-hepatite autoimune e placebo insuficiencia hepática);

	Atezolizumab plus nab-paclitaxel (n=453)	Placebo plus nab-paclitaxel (n=437)
Total number of reported adverse events of any cause	7741	6061
All-cause adverse events		
Any grade	450 (99%)	428 (98%)
Grade 3 or 4	224 (49%)	187 (43%)
Grade 5	6 (1%)*	3 (1%)*
Serious adverse events†	105 (23%)	81 (19%)
Adverse events leading to discontinuation of any study drug	74 (16%)	35 (8%)
Adverse events leading to discontinuation of atezolizumab or placebo only	30 (7%)	5 (1%)
Adverse events leading to discontinuation of nab-paclitaxel only	74 (16%)	35 (8%)
Adverse events leading to dose reduction or interruption of nab-paclitaxel‡	196 (43%)	173 (40%)
Treatment-related adverse events		
Any-grade adverse events	437 (97%)	410 (94%)
Grade 3 or 4	181 (40%)	133 (30%)
Grade 5	2 (<1%)*	1 (<1%)*
Serious adverse events	57 (13%)	32 (7%)
Adverse events of special interest**		
Any-grade adverse events of special interest	262 (58%)	183 (42%)
Grade 3 or 4	36 (8%)	19 (4%)
Grade 5	1 (<1%)*††	1 (<1%)* ‡‡
Adverse events leading to atezolizumab or placebo discontinuation	9 (2%)	2 (<1%)
Treated with systemic corticosteroids within 30 days of onset of the adverse event of special interest	62 (14%)	28 (6%)

Data are n (%). *Aspiration (n=1), pneumonia (n=1), autoimmune hepatitis (n=1), (unexplained) death (n=1), pulmonary embolism (n=1), and septic shock (n=1). †Hepatic failure (n=1), acute myocardial infarction (n=1), and (unexplained) death (n=1). ‡For serious adverse events with prevalence of 1% or more see appendix (p 5). §Dose reductions of atezolizumab or placebo were not permitted as per protocol. ¶Atezolizumab-related autoimmune hepatitis (n=1) and septic shock related to nab-paclitaxel (n=1). ‖Hepatic failure related to either drug (n=1). **As predefined by the study funder. ††Autoimmune hepatitis (n=1). ‡‡Hepatic failure (n=1).

Table 2: Safety summary

7. Eventos Adversos relatados em cada grupo

- Sem relatos de mortes relacionadas ao tratamento desde a data de corte dos dados clínicos primários;
- Mais comuns: neutropenia, neuropatia periférica, diminuição contagem neutrófilos e fadiga. Eventos equilibrados entre grupos tratamento, exceto neuropatia periférica;

	Atezolizumab plus nab-paclitaxel group (n=453)				Placebo plus nab-paclitaxel group (n=437)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any adverse event	223 (49%)	197 (44%)	24 (5%)	6 (1%)	240 (55%)	157 (36%)	28 (6%)	3 (1%)
Alopecia	256 (57%)	2 (<1%)	0	0	249 (57%)	1 (<1%)	0	0
Nausea	204 (45%)	5 (1%)	0	0	160 (37%)	8 (2%)	0	0
Fatigue	195 (43%)	17 (4%)	0	0	180 (41%)	15 (3%)	0	0
Diarrhoea	139 (31%)	8 (2%)	0	0	143 (33%)	9 (2%)	0	0
Cough	114 (25%)	0	0	0	85 (20%)	0	0	0
Constipation	113 (25%)	3 (1%)	0	0	106 (24%)	1 (<1%)	0	0
Anaemia	112 (25%)	14 (3%)	0	0	105 (24%)	13 (3%)	0	0
Headache	106 (23%)	2 (<1%)	0	0	91 (21%)	4 (1%)	0	0
Decreased appetite	87 (19%)	3 (1%)	0	0	77 (18%)	3 (1%)	0	0
Vomiting	85 (19%)	4 (1%)	0	0	70 (16%)	5 (1%)	0	0
Pyrexia	85 (19%)	3 (1%)	0	0	48 (11%)	0	0	0
Arthralgia	81 (18%)	1 (<1%)	0	0	70 (16%)	1 (<1%)	0	0
Rash	76 (17%)	2 (<1%)	0	0	71 (<16%)	2 (1%)	0	0
Neuropathy peripheral	74 (16%)	25 (6%)	0	0	86 (20%)	12 (3%)	0	0
Dyspnoea	69 (15%)	3 (1%)	0	0	62 (14%)	3 (1%)	0	0
Peripheral oedema	68 (15%)	1 (<1%)	0	0	62 (14%)	6 (1%)	0	0
Back pain	66 (15%)	6 (1%)	0	0	57 (13%)	2 (1%)	0	0
Myalgia	65 (14%)	2 (<1%)	0	0	64 (15%)	3 (1%)	0	0
Dysgeusia	65 (14%)	0	0	0	59 (14%)	0	0	0
Dizziness	64 (14%)	0	0	0	46 (11%)	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	63 (14%)	9 (2%)	0	0	44 (10%)	8 (2%)	0	0
Pruritus	63 (14%)	0	0	0	45 (10%)	0	0	0
Hypothyroidism	63 (14%)	0	0	0	16 (4%)	0	0	0
Neutropenia	59 (13%)	28 (6%)	10 (2%)	0	32 (7%)	23 (5%)	13 (3%)	0
Asthenia	54 (12%)	3 (1%)	0	0	46 (11%)	4 (1%)	0	0
Urinary tract infection	52 (12%)	4 (1%)	0	0	43 (10%)	3 (1%)	0	0
Insomnia	52 (12%)	0	0	0	50 (11%)	3 (1%)	0	0
Pain in extremity	50 (11%)	2 (0-4)	0	0	42 (10%)	1 (<1%)	0	0
Nasopharyngitis	48 (11%)	0	0	0	37 (9%)	0	0	0
Abdominal pain	45 (10%)	2 (<1%)	0	0	52 (12%)	1 (<1%)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	36 (8%)	8 (2%)	1 (<1%)	0	34 (8%)	8 (2%)	1 (<1%)	0
Neutrophil count decreased	35 (8%)	17 (4%)	5 (1%)	0	33 (8%)	13 (3%)	3 (1%)	0
Hypertension	38 (4%)	4 (1%)	0	0	15 (3%)	10 (2%)	1 (<1%)	0
Hypokalaemia	17 (4%)	8 (2%)	3 (1%)	0	6 (1%)	4 (1%)	0	0
Pneumonia	12 (3%)	10 (2%)	0	1 (<1%)	4 (1%)	3 (1%)	0	0

Data are n (%). All grade 1-2 adverse events that occurred in at least 10% of patients in either group, and grade 3-5 events that occurred in at least 2% of patients in either group, are shown. A full list of all adverse events in the safety population is in appendix pp 10-14.

Table 3: Adverse events in the safety population

Referências bibliográficas:



- Schhmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., et al. **Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer.** The New England Journal of Medicine, 2018.
Disponível em:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809615?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed>.
- IMpassion 130 Protocolo. Disponível em:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809615?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed>.
- **Phase III design: principles.** Chinese Clinical Oncology. N. 5, v.1, pp. 1-13, 2016.
- Schhmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., et al. **Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.** The lancet. Volume 1. Janeiro 2020.