

DOENÇAS ONCOLÓGICAS I - TUMORES SÓLIDOS

FARMACOVIGILÂNCIA - FASE IV

Graziele C. Lima Nº USP: 8971610

Giovanna Turbuzi Nº USP: 9380540

Publicado em 2017

INTRODUÇÃO AO ESTUDO

Estudo não intervencional, multicêntrico, prospectivo de fase IV, da Trabectedina com pacientes com sarcoma avançado de tecidos moles.

This prospective, noninterventional study is the first phase IV trial designed to evaluate trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma in real-life clinical practice across Europe. To be included in the study, patients must have received more than or equal to one cycle of trabectedin and be currently on treatment. The primary endpoint was progression-free survival as defined by investigators. The

neutropenia, nausea, and pneumonia (1.4% each) were the most common trabectedin-related grade 3/4 serious adverse drug reactions. Trabectedin confers clinically meaningful long-term benefits to patients with multiple soft tissue sarcoma histotypes, being either comparable or better than those observed previously in clinical trials, and with a manageable safety profile. *Anti-Cancer Drugs*

1) *Sarcoma de tecido mole (STM) é um câncer mesenquimal heterogêneo, decorrente de tecidos conjuntivos extra-esqueléticos ($\pm 1\%$ de tumores adultos e 10–15% das neoplasias pediátricas)*

Qm1 was 0.6, with 3.1 and 38.6% of patients with a Qm1 of greater than 1.1 to less than 1.33 and greater than or equal to 1.33, respectively. The median overall survival was 21.3 months. Febrile neutropenia (23% of patients),

Received 27 June 2017 Revised form accepted 18 August 2017

2) *Aspectos gerais do estudo:*

Pacientes já tinham tratamento definido (não houve intervenção)

Amostra(n): 218 pacientes, 41 centros da Europa

Pacientes ambulatoriais (n = 132 (60,6%))

Em média receberam 6 ciclos (deveriam já ter iniciado ao menos 1 ciclo antes do estudo)

MÉTODOS DO ESTUDO

ENDPOINT 1

Sobrevida livre de progressão (PFS)

PFS (comparações era feita
pelo método RECIST * e Choi)
GMI por Von Hoff

ENDPOINT 2

Taxa de resposta objetiva (ORR), taxa de controle de doenças (DCR), tempo de progressão (TTP) e crescimento, índice de modulação do crescimento (GMI), sobrevida global (OS) e avaliação dos sintomas e segurança relacionados ao câncer.

OBSERVAÇÃO: De acordo com a Declaração de Helsinki. regulamentação local de Estudos Clínicos e aprovado pelos conselhos dos Centros de Estudo.

* (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)

YONDELIS - TRABECTEDINA

- 1º derivado marinho aprovado em 2007 (UE e > 70 países)
- Semi-sintético isolado de espécie marinha;
- Indicado: STS avançado após falha de antraciclinas e ifosfamida ou para pacientes que não convém receber estes agentes.



Crítérios de participação

- ≥ 18 anos de idade
- Histórico comprovado de STM avançado
- Excluídos: quimioterapia concomitante, pacientes com toxicidade ao tratamento anterior
- Pré tratamento com corticosteróides (dexametasona) foi mandatório para o estudo.

*Infusão intravenosa de 24 hr,
1,5mg/m² de área de superfície
corporal, com intervalo de 3 semanas*



*Ecteinascidia turbinata
(invertebrado marinho)*

FOLLOW-UP DE PACIENTES DO ESTUDO E ESTATÍSTICA

Início : 1º dose fármaco ;

Acompanhamento de 12 meses e 30 dias após a última administração da trabectedina ;

Resultados de imagem e avaliação-resposta foram coletados no baseline (30 dias antes do 1 ciclo), durante cada ciclo do estudo, e na descontinuação do fármaco ;

Estatística

Kaplan-Meier (estima a sobrevivência): PFS, TTP e OS e comparados usando teste logrank

Nível de significância de 0,05 para o valor de P

FARMACOVIGILÂNCIA

ICH E2A

- Sistema de notificação espontâneo
- **Reação Adversa ao Medicamento (RAM):** qualquer ocorrência médica indesejável ou agravamento de uma condição pré-existente que tenha ocorrido após o início do tratamento com trabectedina

Lembrando de acordo com GCP...

- Pesquisador deve informar ao Patrocinador qualquer reação grave e inesperadas, assim como CEI (se exigido), e autoridades regulatórias.

Resultado em incapacidade significativa

Anomalia congênita/defeito de nascimento

Clinicamente significativos

Classificada como SARD se atendesse

Decodificados pelo dicionário médico para Atividades

Regulatórias (MedDRA v.15.0)

SARD ENTÃO CLASSIFICADOS

1 (leve), 2 (moderado), 3 (grave), 4 (incapacitante ou conseqüências com risco de vida) e 5 (morte).

RESULTADOS

Disposição:

- *Maior parte dos pacientes estavam na Itália, Alemanha, França e Reino Unido e eram mulheres;*
- *Paciente de 21 a 79 anos;*

Extensão da exposição:

- *57% dos pacientes receberam 6 ou mais ciclos de trabectedina;*
- *Duração mediana do tratamento: 5,3 meses (de 0,7 a 44,2 meses);*
- *A maioria recebeu o medicamento em ambulatório;*
- *A causa principal de descontinuação da medicação foi progressão da doença (71%), seguido por máximo benefício alcançado (5,5%) e RAM (5%).*

Endpoint primário:

- 81% dos participantes tiveram evento de progressão ou morte. A mediana de PFS (sobrevida sem progressão da doença) foi de 5,9 meses.

Outros endpoints:

- 3 pacientes (1,4%) atingiram resposta radiológica completa e 39% apresentaram resposta parcial;
- 196 pacientes que tiveram falha terapêutica com a quimioterapia, tiveram tempo de progressão da doença igual a uma mediana de 5,9 meses;
- Mais da metade dos pacientes não apresentaram melhora em dor, astenia e em como se sentiam;
- Após 101 eventos de morte, o tratamento com trabectedina na população de estudo resultou em uma sobrevida global média de 21,3 meses.

Segurança:

- 79% dos pacientes apresentaram EA. Náusea (31,2%), neutropenia (29,8%) e fadiga (25,2%) foram os eventos mais comuns;
- Reações sérias ocorreram em 22 pacientes (10,1%). Destes casos, o evento mais comum foi a embolia pulmonar fatal.

Terapias subsequentes:

- Após um tempo médio de 11,1 semanas 51,4% dos pacientes receberam uma nova nova terapia anticâncer, sendo 44,1% do total recebendo quimioterapia;
- O desfecho mais comum desses tratamentos foram progressão da doença (17,4%) e estabilização da doença (13,3%).

DISCUSSÃO

- Apesar da elegibilidade ser menos restritiva que estudos habituais, os resultados podem ser considerados demograficamente representativos à vida real na Europa;
- O PFS mediano de 5,9 meses foi verificados em todos os centros de estudo;
- O benefício na PFS foi sustentado por outros endpoints;
- Mostrou benefício na sobrevida quando seguido até progressão ou intolerância versus seis ciclos.
- Melhor eficácia quando é mais cedo administrado no curso da doença
- Segurança e tolerabilidade iguais a observadas anteriormente.

CONCLUSÃO

A trabectedina conferiu benefício clínico significativo em pacientes com diferentes tipos de SPM. O benefício foi comparável ou melhor do que os anteriormente observados por outros ensaios clínicos.

Conflitos de interesse:

Um dos autores recebeu honorários da PharmaMar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A noninterventional, multicenter, prospective phase IV study of trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma. A. Buonadonna, et al. Acesso em 16 de maio de 2020. Disponível em :< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28926423>>
2. ICH E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. Acesso em 16 de maio de 2020. Disponível em<<https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2a-clinical-safety-data-management-definitions-standards-expedited-reporting>>
3. Resumo das Características do Medicamento. Acesso em : 16 de maio de 2020. Disponível em < https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yondelis-epar-product-information_pt.pdf>