Ensaios Clínicos - FASE 3
Doenças Oncológicas
Tumores Linfáticos

Lucas Caetano A. Silva Nº USP 9328482
Lucas Fabre Teotônio Nº USP 8566288

INFORMAÇÕES INICIAIS

Conforme ANVISA:

A Fase 3 é caracterizada por ser o estudo realizado em **grandes e variados grupos de pacientes**. Determinam risco/benefício a curto e longo prazo, valor terapêutico relativo, exploram as reações adversas mais frequentes (estudos terapêuticos ou profiláticos confirmatórios). [1]

A **RDC nº 09/2015** dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil e rege também a Fase 3 dos estudos clínicos. [1,2]

INFORMAÇÕES INICIAIS

Apresentação baseada no estudo clínico abaixo [3]

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma

F. Morschhauser, N.H. Fowler, P. Feugier, R. Bouabdallah, H. Tilly, M.L. Palomba, C. Fruchart, E.N. Libby, R.-O. Casasnovas, I.W. Flinn, C. Haioun, H. Maisonneuve, L. Ysebaert, N.L. Bartlett, K. Bouabdallah, P. Brice, V. Ribrag, N. Daguindau, S. Le Gouill, G.M. Pica, A. Martin Garcia-Sancho, A. López-Guillermo, J.-F. Larouche, K. Ando, M. Gomes da Silva, M. André, P. Zachée, L.H. Sehn, K. Tobinai, G. Cartron, D. Liu, J. Wang, L. Xerri, and G.A. Salles, for the RELEVANCE Trial Investigators*

Estudo financiado pela **Celgene** e apoiado por **LYSARC**, que participaram da construção do *design* do estudo.

RELEVANCE, publicado em 2018

Estudo multicêntrico, internacional, randomizado, aberto e de fase III, com pacientes de 137 centros em países como Austrália, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Itália, Japão, Portugal, Espanha e EUA.

1030 pacientes inclusos

Pacientes com linfoma folicular em estágio avançado, não tratado previamente.

Rituximabe e Lenalidomida

Investigação da associação rituximabe e lenalidomida versus *rituximabe com quimioterapia associada.*

INTRODUÇÃO

- Rituximabe associado à quimioterapia demonstrou eficácia no cuidado de pacientes com linfoma folicular em estágio avançado, não tratado previamente, dando uma **sobrevida livre de progressão** média de 6 a 10 anos e uma **sobrevida livre** de 3 anos, em geral.

- A quimioterapia é **citotóxica**, causando inúmeros efeitos adversos; e, por outro lado, o linfoma folicular provoca defeitos no imuno-microambiente, com **supressão da atividade de células T e NK**, por exemplo, além de causar **lesões genéticas** e uma progressão clínica agressiva por meio da **difusão de muitos linfomas de célula B** pelo organismo.

- Por isso, pretende-se substituir por lenalidomida, agente imunomodulatório, que produz uma ***up-regulation* de genes estimuladores de interferons e de apoptose**. Além disso, aumenta a secreção de IL-2, com consequente **ativação de células T e NK**. Por fim, a lenalidomida **repara sinapses imunológicas defeituosas** entre células do linfoma folicular e células T.

- A ideia, portanto, é melhorar os resultados das sobrevidas dos pacientes e o tratamento.

METODOLOGIA

Design do estudo, tratamento e pacientes

- Pacientes **incluídos**: CD20-positivo para linfoma folicular; necessitavam de tratamento segundo critérios do GELF (*Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires*); e não recebeu tratamento sistêmico prévio.

- Distribuição 1:1 entre os grupos de tratamento. Randomização feita a partir do FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*), idade (⩽60 vs. >60 years) e tamanho da lesão (⩽6 vs. >6 cm). Estudo com **3** fases de tratamento:

- Grupo "lenalidomida":

  I. lenalidomida: 20 mg/dia, do dia 2 ao 22 em um ciclo de 28 dias por 6 ciclos (ou 10 mg/dia se *clearance* de creatinina entre 30 e 59 mL/min);

  II. se resposta completa confirmada ou não, faz-se mais 12 ciclos com 10 mg/dia; e se resposta parcial, 20 mg/dia por mais 3 ou 6 ciclos até resposta completa, confirmada ou não, seguindo com 10 mg/dia até completar 18 ciclos somando desde o início.

  III. rituximabe: 375 mg/m^2, nos dias 1, 8, 15 e 22 do ciclo 1 e no dia 1 dos ciclos 2 até o 6; para os outros ciclos, receberam a dose a cada 8 semanas.

METODOLOGIA

Design do estudo, tratamento e pacientes

- Grupo "quimioterapia":
  I. pacientes divididos em **3 tipos de tratamentos**: **1)** rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP); **2)** rituximabe e bendamustina (R-B); ou **3)** rituximabe, ciclofosfamida, vincristina e prednisona (R-CVP).
  II. administração da quimioterapia por 12 ciclos, com rituximabe a cada 8 semanas (fármaco este mantido por 2 anos).

- A duração do tratamento foi de 120 semanas para os dois grupos de tratamento.

- **Observações:**
  - redução ou interrupção das doses de lenalidomida foi permitida para cuidado de efeitos tóxicos associados com o fármaco;
  - modificações na dose da quimioterapia foram feitas de acordo com a prática clínica;
  - fatores de crescimento não foram administrados profilaticamente, exceto em casos de alto risco;
  - todos os pacientes assinaram **TCLE** antes de qualquer procedimento relacionado ao estudo.

METODOLOGIA

Supervisão do estudo

- Artigo afirma que o estudo seguiu os princípios da Declaração de Helsinki e as BPC.

- **Comitê de monitoria independente** para dados e seguranças e um **grupo consultivo de especialistas** foram responsáveis por essa supervisão do estudo. Monitoramento feito antes, durante e depois do estudo.

- Os autores coletaram dados do paciente e estes foram analisados pelos patrocinadores do estudo com a contribuição dos autores. Eles também atestaram a precisão e integridade dos dados e a fidelidade do estudo ao protocolo.

- O 1º rascunho do manuscrito foi escrito por médicos (financiados pela Celgene); os rascunhos subsequentes foram revistos e revisados pelos autores, que também aprovaram a versão final.

METODOLOGIA

Avaliação da eficácia e segurança

(1) ***Endpoint* primário:** relacionado à resposta completa ao tratamento (confirmado ou não) com sobrevida livre de progressão nos dois grupos.

- Os dados de resposta de eficácia foram avaliados por um comitê de revisão independente (revisão central) e os resultados avaliados pelo investigador (análises de sensibilidade);

- Biópsia de medula óssea foi realizada para confirmação completa ao tratamento: se classificada como "normal", resposta confirmada; se "indeterminada", não-confirmada.

(2) **Outros *endpoints*:** taxa de transformação histológica na progressão da primeira doença, sobrevida global, duração da resposta e segurança.

RESULTADOS

- Após um acompanhamento médio de 37,9 meses, as taxas dos endpoints primários de resposta completa (confirmada ou não confirmada) em 120 semanas e sobrevida intermediária livre de progressão foram semelhantes nos dois grupos de tratamento.

- Três análises foram planejadas para avaliar a sobrevida livre de progressão, incluindo duas análises intermediárias (a primeira relatada no artigo) e uma análise final para teste de superioridade.

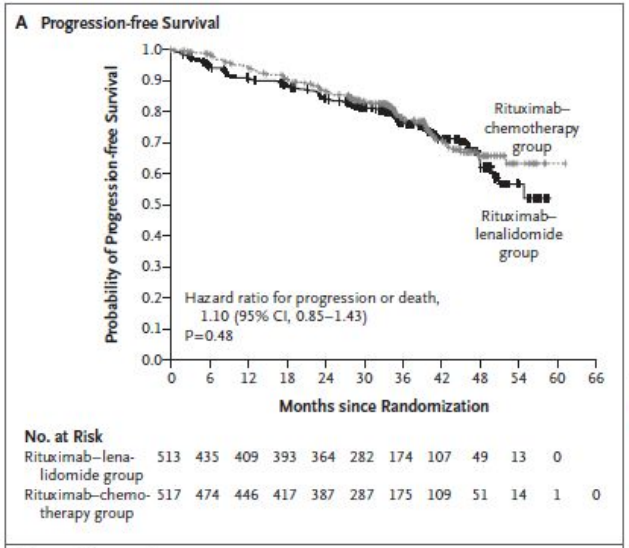
Table 2. Efficacy (Intention-to-Treat Population).

Variable	Rituximab–Lenalidomide Group (N=513)	Rituximab–Chemotherapy Group (N=517)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Response status at 120 weeks, as assessed by independent review committee				
Overall response — no. (% [95% CI])	312 (61 [56–65])	336 (65 [61–69])		
Confirmed or unconfirmed complete response — no. (% [95% CI])	247 (48 [44–53])	274 (53 [49–57])		0.13
Complete response, confirmed — no. (%)	142 (28)	169 (33)		
Complete response, unconfirmed — no. (%)	105 (20)	105 (20)		
Partial response — no. (%)	65 (13)	62 (12)		
Stable disease — no. (%)	2 (<1)	0		
Progressive disease or death — no. (%)*	87 (17)	79 (15)		
Not evaluated or data missing — no. (%)†	112 (22)	102 (20)		
Response status at 120 weeks, as assessed by investigator				
Overall response — no. (% [95% CI])	335 (65 [61–69])	353 (68 [64–72])		
Confirmed or unconfirmed complete response — no. (% [95% CI])	283 (55 [51–60])	299 (58 [53–62])		0.38
Complete response, confirmed — no. (%)	201 (39)	242 (47)		
Complete response, unconfirmed — no. (%)	82 (16)	57 (11)		
Partial response — no. (%)	52 (10)	54 (10)		
Stable disease — no. (%)	0	0		
Progressive disease or death — no. (%)*	90 (18)	94 (18)		
Not evaluated or missing — no. (%)‡	88 (17)	70 (14)		
Progression-free survival at 3 years				
Rate, as assessed by independent review committee — % (95% CI)	77 (72–80)	78 (74–82)	1.10 (0.85–1.43)	0.48
Rate, as assessed by investigator — % (95% CI)	77 (72–80)	78 (74–81)	0.94 (0.73–1.22)	0.63
Overall survival rate at 3 years — % (95% CI)	94 (91–96)	94 (91–96)	1.16 (0.72–1.86)	

* This category includes patients who had disease progression or died at or before 120 weeks.
† Among the 214 patients who were included in this category, 129 patients prematurely discontinued the trial treatment and did not undergo imaging between 110 and 130 weeks, 55 patients started subsequent treatment before 110 weeks, 16 patients had 120-week scans that the independent review committee was unable to assess because of the poor quality of the scans, and 14 patients either had no baseline scan or scans with quality too poor for the independent review committee to assess.
‡ Among the 158 patients who were included in this category, 122 patients prematurely discontinued the trial treatment and did not undergo imaging between 110 and 130 weeks, 35 patients started subsequent treatment before 110 weeks, and 1 patient had no baseline scan.

RESULTADOS

- As análises de subgrupo planejadas de sobrevida livre de progressão e de resposta completa (confirmada ou não confirmada) em 120 semanas, mostraram que a eficácia do rituximabe mais lenalidomida era independente dos fatores prognósticos convencionais, enquanto rituximabe e quimioterapia parecia ter mais atividade em pacientes avaliados como Sendo de baixo risco com base no FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index).



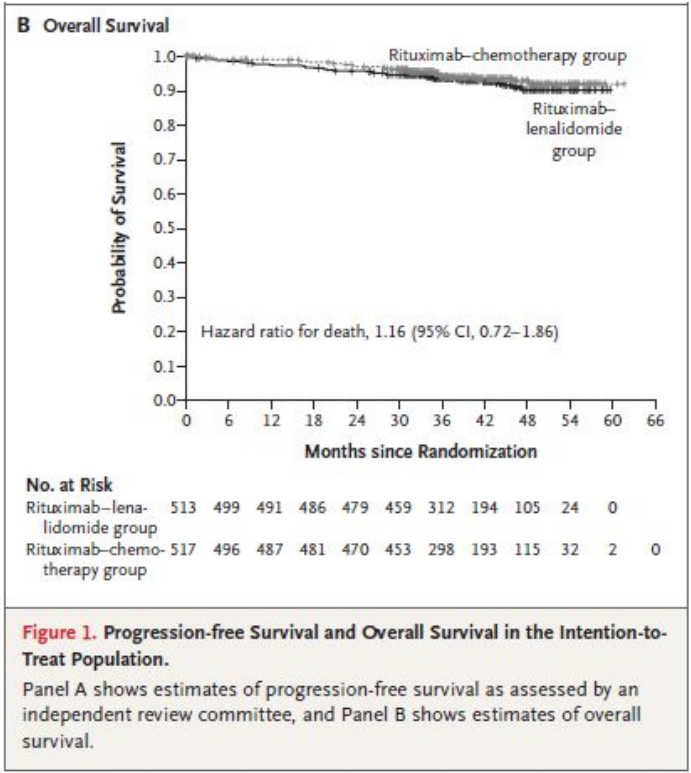


Figure 1. Progression-free Survival and Overall Survival in the Intention-to-Treat Population.

Panel A shows estimates of progression-free survival as assessed by an independent review committee, and Panel B shows estimates of overall survival.

DISCUSSÃO

- Em geral, os dois tratamentos mostraram bons resultados, sem superioridade para um deles. Assim, a eficácia pareceu ser similar, embora o perfil de segurança fosse diferente. A taxa de transformação histológica também foi parecida entre os grupos do estudo (< 1% ao ano).

- Outras pesquisas mostraram resultados similares aos do RELEVANCE para o **grupo "quimioterapia"**: taxa de sobrevida livre de progressão em 3 anos de 78% e a taxa de sobrevida global de 3 anos de 94%.

- No **grupo "lenalidomida"**, os resultados foram similares aos do estudo de fase II: taxa de sobrevida livre de progressão em 3 anos de 77%.

- **Limitação**: acompanhamento a longo prazo daria dados de sobrevida e resultados mais maduros.

- **Segurança: grupo "quimioterapia"** teve mais casos de neutropenia graus 3 e 4 e febre e infecções associadas a isso; maior supressão dos níveis de hemoglobina e consequente fadiga; e, por fim, mais relatos de cânceres secundários ao primeiro. Por outro lado, o **grupo "lenalidomida"** reportou maior incidência de doença tromboembólica e de reações cutâneas de graus 3 e 4.

REFERÊNCIAS

- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). ANVISA esclarece. Medicamentos: 1020 - Pesquisa Clínica. 2018. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-esclarece?p_p_id=baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_assuntoId=13&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_conteudoId=2581&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_view=detalhamentos
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC Nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6
- Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. The New England Journal of Medicine. Map. 2018; 379 (10):934-947.

Obrigado!