



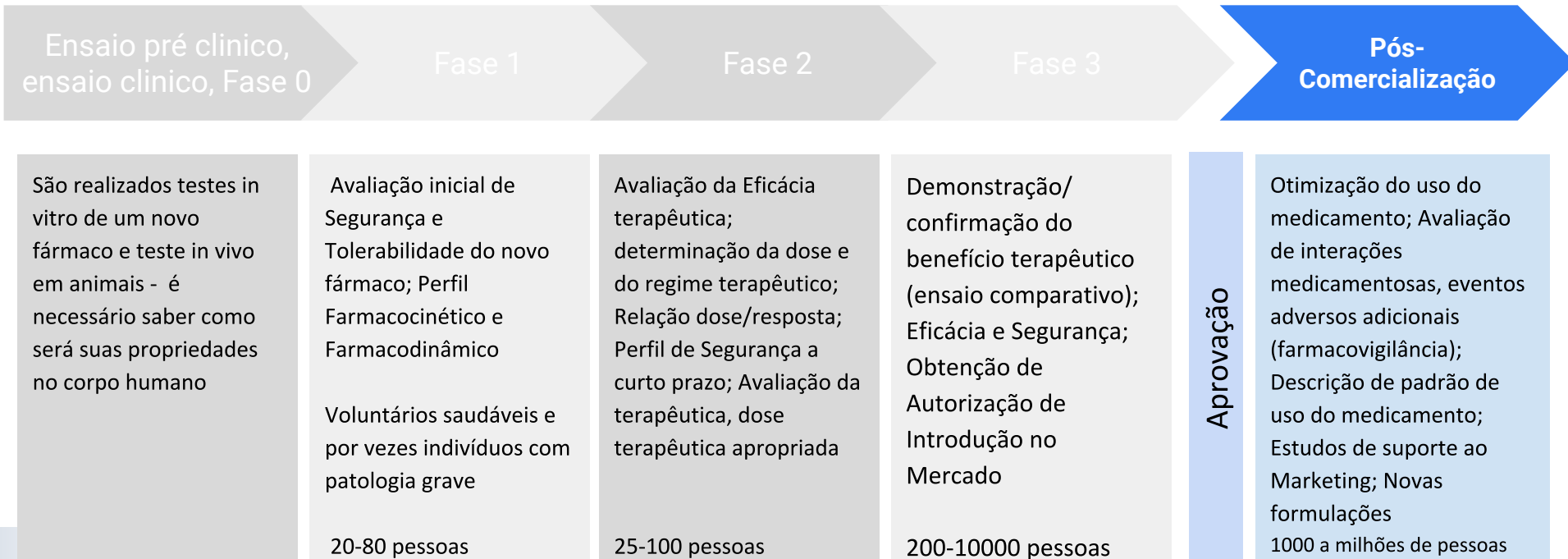
Doenças Oncológicas II - Tumores linfáticos

Ensaio clínico fase 4-5 - FARMACOVIGILÂNCIA

Marina Thie Hashima e Priscila Kuroiwa



Fases do estudo clínico



Fase IV

- ▶ Após a aprovação do medicamento e relacionado à indicação aprovada;
- ▶ Desenhados para investigar o uso do medicamento, além dos estudos anteriores de segurança, eficácia e definição da dose;
- ▶ Estudos que não foram considerados para a aprovação, mas que são importantes para a otimização do seu uso;
- ▶ Incluem estudos de interação medicamentosa adicional, dose resposta ou segurança;
- ▶ Suporte comercial à indicação aprovada.
- ▶ ex. custo-efetividade, aceitabilidade/qualidade de vida do paciente, mortalidade/morbidade, estudos epidemiológicos.





Estudo clínico - "Safety and efficacy of nelarabine in children and young adult with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study"

- ▶ Nelarabina - agente antineoplásico para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda de linhagem T (T-ALL) ou linfoma linfoblástico agudo de linhagem T (T-LBL);
 - ▷ São neoplasias altamente agressivas em pacientes pediátricos e pode ser rapidamente fatal;
 - ▷ A base do tratamento é quimioterapia ou transplante de medula óssea em pacientes considerados de alto risco ou que apresentam resistência ao tratamento;
 - ▷ Como a neurotoxicidade é um EA reconhecido da Nelarabina, o foco principal deste estudo foi cuidadosamente identificar e caracterizar qualquer toxicidade neurológica;
 - ▷ A Nelarabina é um pró fármaco hidrossolúvel para T-ALL e T-LBL refratários ou recidivados em dois estudos de fase 2.
- ▶ Estudo de fase 4, multicêntrico, braço único, observacional, não cego;
- ▶ Objetivo: proporcionar dados de segurança e eficácia da nelarabina para o uso em crianças e jovens adultos ≤ 21 ano;
- ▶ Pacientes: 28 pacientes com idade média de 11,5 anos, 71% do sexo masculino e 61% com T-ALL;





Estudo clínico - "Safety and efficacy of nelarabine in children and young adult with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study"

- ▶ Eventos adversos relatados por 46% e aqueles relacionados ao tratamento 21%:
 - ▶ Poucos EA graves hematológicos e não hematológicos;
 - ▶ EA neurológico em 4 pacientes;
 - ▶ Nenhum EA relacionado à descontinuação/desistência do tratamento.
- ▶ 39,3% de taxa de resposta:
 - ▶ 35,7% resposta completa;
 - ▶ 3,6% sem recuperação hematológica completa
- ▶ 46% receberam transplante de medula óssea pós-tratamento;
- ▶ Média de sobrevivência de 3 a 35 meses para os não responsivos;
- ▶ Concluiu-se que a taxa de resposta, *overall survival* (OS), e perfil de segurança foram consistentes com o que foi reportado anteriormente.



FARMACOVIGILÂNCIA

"é a ciência e atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema relacionado ao medicamento" (ANVISA)



Estudo clínico - “Long-term safety experience with bendamustine for injection in a real-world setting”



- ▶ Bendamustina - primeira linha de tratamento para pacientes com leucemia linfocítica crônica (CLL) e linfoma não Hodgkin de célula B indolente recidivada (NHL);
- ▶ Dados de farmacovigilância coletados desde a sua aprovação compreensão do seu perfil de segurança a longo prazo:
 - ▶ Preenchimento de formulários de estudos clínicos, programas de acesso especial ao medicamento, questionários, outros sistemas em que pede-se aos pacientes que forneçam informações de AE, relatos espontâneos e literatura científica;
- ▶ Dados do período de 2008 a 2015;
- ▶ Classificação grave ou não grave, esperado ou não esperado;
 - ▶ Grave: morte, risco a vida, prolongamento da hospitalização, incapacidade ou anomalia congênita
- ▶ 252,229 pacientes tratados com bendamustina e 3679 reportes.



	Grave	Não Grave
Esperado	364	874
Não esperado	2441	

Estudo clínico - “Long-term safety experience with bendamustine for injection in a real-world setting”



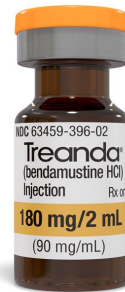
- ▶ Eventos adversos que levaram a atualização da bula:
 - ▶ Síndrome Stevens-Johnson, necrólise epidermal tóxica, extravasação, neoplasma secundário e reações ao medicamento com sintomas de eosinofilia e sistêmicos.
- ▶ Foi estabelecida uma relação entre a administração de bendamustina e os relatos de hepatotoxicidade. Esses eventos foram geralmente atribuídos a doenças subjacentes ou outras complicações clínicas;
- ▶ Alopurinol associado a bendamustina aumenta a incidência de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidermal tóxica. Difícil saber se os eventos de pele estão relacionados ou apenas a bendamustina;
- ▶ Medidas preventivas para síndrome de lise tumoral foram revisadas.





Estudo clínico - “Long-term safety experience with bendamustine for injection in a real-world setting”

- ▶ Limitações: informações extraídas de diversas fontes, resultando em dados incompletos ou na falta de informações médicas relevantes, como a modificação da dose, bendamustina como monoterapia ou em combinação e resolução dos casos;
- ▶ Apesar disso, os eventos adversos reportados para o bendamustina em uma população grande, heterogênea com um longo acompanhamento, permitiu uma ampla compreensão do perfil de segurança;
 - ▶ Perfil de segurança são consistentes com a toxicidade conhecida, com a maioria dos AEs graves associados à mielosupressão e infecções;
- ▶ Concluiu-se que o bendamustine mostra um risco-benefício favorável e se mantém uma opção útil para o tratamento de pacientes com CLL e NHL;
- ▶ É necessário a continuidade de reportes de EAs após a comercialização para melhorar a qualidade dos dados obtidos .



Referências



1. Fases do estudo clínico - Roche - Disponível em:
<https://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos-profissionais-de-saude/fases-dos-ensaios-clinicos/>
2. Peter Martin, Paul M. Barr, Leonard James, Ashutosh Pathak & Brad Kahl (2017): Long-term safety experience with bendamustine for injection in a real-world setting, Expert Opinion on Drug Safety, DOI: 10.1080/14740338.2017.1318125
3. Zwaan, C. et al. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study. British Journal of Haematology. Apr, 2017.
4. ANVISA - Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia>