



Governo do Estado
de São Paulo

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

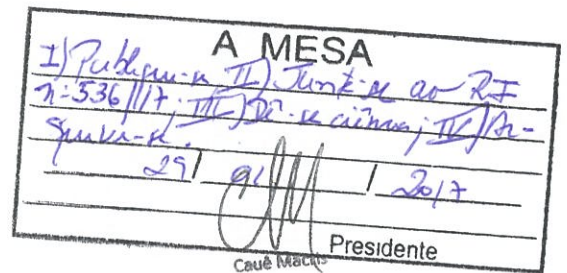
Área de Consultoria Jurídica

São Paulo, 19 de janeiro de 2018.

OFÍCIO-NUDI Nº 78/2018

Ref.: Requerimento de Informação nº 536 de 2017
do Deputado Ricardo Madalena.

Processo HCFMUSP nº 1885/2017



EXCELENTÍSSIMO DEPUTADO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP, criado pelo Decreto-Lei Nº 13.192, de 19 de janeiro de 1943, transformado em Autarquia de Regime Especial pela Lei-Complementar nº 1.160, de 9 de dezembro de 2011, entidade de perfil universitário, com personalidade jurídica e patrimônio próprio, associada à Universidade de São Paulo – **USP**, por meio da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – **FMUSP**, para fins de ensino, pesquisa e prestação de ações e serviços de saúde à comunidade, sediado na Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, Nº 225, Prédio da Administração, 5º andar, Cerqueira César, São Paulo, Capital, CEP 05403-010, inscrito no CNPJ sob o Nº 60.448.040/0001-22, em atenção ao **Requerimento de Informação nº 536 de 2017** do Deputado Ricardo Madalena, vem, por seu Superintendente e Procuradora de Autarquia, encaminhar manifestação fornecida pela Diretora Executiva, Joyce Chacon Fernandes e pelo Professor Doutor Paulo Marcelo

Rua Doutor Ovídio Pires de Campos, 225 - Cerqueira César CEP 05403-010 – São Paulo
Superintendência: tel (11) 30810011 superintendencia.pa@hc.fm.usp.br
Núcleo Especializado em Direito – NUDI – Área de Consultoria Jurídica
tel (11) 26617298 e (11) 26616400 nudi.pa@hc.fm.usp.br

Área de Consultoria Jurídica

Gêhm Hoff, Diretor Geral do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
"Octávio Frias de Oliveira"- ICESP.

O HCFMUSP coloca-se à disposição de Vossa Excelência para outros esclarecimentos que se fizerem necessários e aproveita a oportunidade para apresentar os protestos de elevada estima e consideração.



MARIA MATHILDE MARCHI
Procuradora de Autarquia
Coordenadora



ENG.º ANTONIO JOSÉ RODRIGUES PEREIRA
SUPERINTENDENTE

Doutora Elizabeth de Faria
Chefe de Gabinete de Autarquia
Superintendência - HCFMUSP

Excelentíssimo Senhor
Deputado Luiz Fernando T. Ferreira
1º Secretário
Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo
Av. Pedro Álvares Cabral, 201- Palácio 9 de julho
CEP 04097-900 - Ibirapuera
N.Z.S.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Folha de informação rubricada sob nº 114 do processo nº 01885/2017.
DIREX-ICESP, 16/01/18.

Ilmo.

Eng. Antônio José Rodrigues Pereira


Superintendente

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo - HCFMUSP

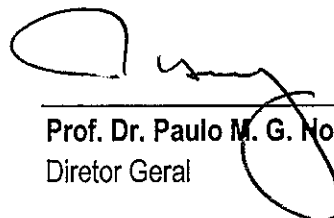
Em atenção à Avaliação Técnica 54/2018 - NUDI, expressa nas folhas 111 e 112, que refere-se ao Requerimento de Informação nº 536, que solicita cópia da palestra proferida pela Dra Milena Perez Mak, no XX Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica, realizado de 25 a 28 de outubro de 2017, no Windson Oceanic, em sua integralidade, acompanhada de eventuais documentos acessórios sobre os estudos clínicos da Fosfoetanolamina Sintética, apresentamos as informações solicitadas conforme o referido despacho.

Na oportunidade, renovamos votos de elevada estima e consideração.

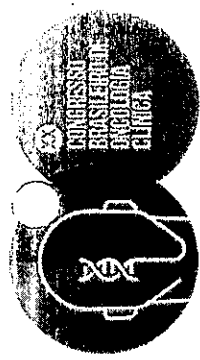
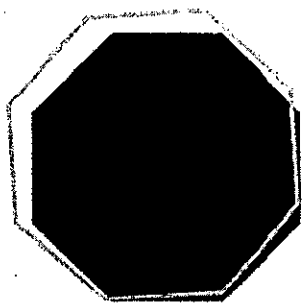
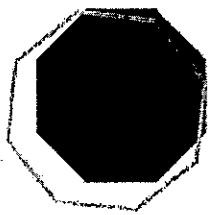
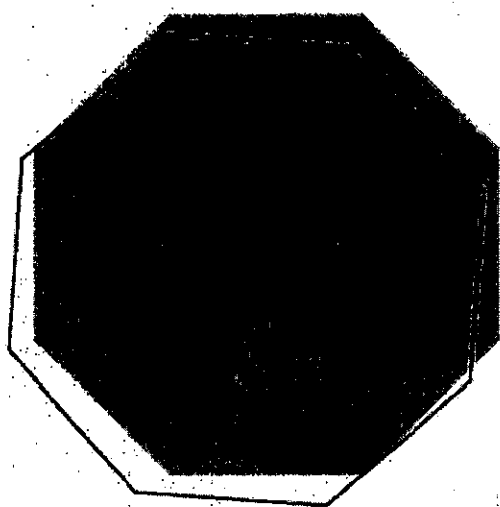
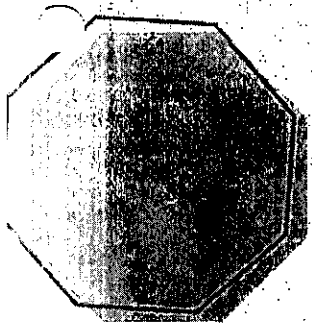
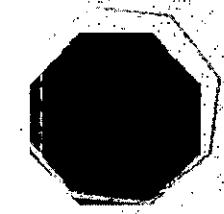
Cordialmente,



Joycé Chacon Fernandes
Diretora Executiva



Prof. Dr. Paulo M. G. Noff
Diretor Geral



SBOC

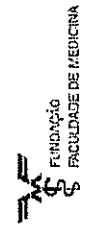
INSTITUTO DO
CANCER
DO ESTADO DE
SÃO PAULO
OSCAIO FRANS DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E EFICÁCIA DA FOSFOTANOLAMINA SINTÉTICA EM PACIENTES COM TUMORES SÓLIDOS AVANÇADOS

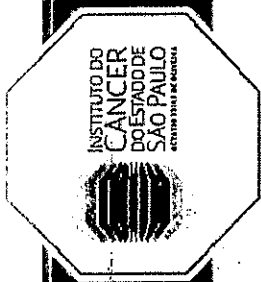
Milena Perez Mak; Rudinei Linck; Rodrigo R. Munhoz; Veridiana Pires de Camargo; Max Sena Mano; Maria Del Pilar E. Diz; Diogo A. Bastos; Gilberto de Castro Jr.; Paulo M. Hoff

Outubro 2017

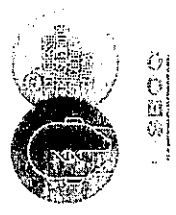
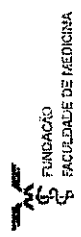
XX Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica

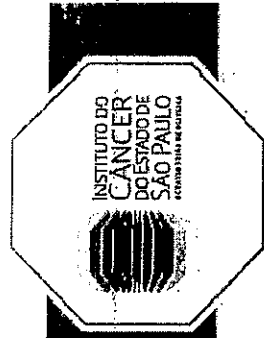


Conflitos de interesse



- Os autores declaram não terem conflitos de interesse relativos a essa apresentação

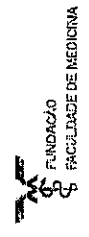




Fosfoetanolamina

- A fosfoetanolamina (FEA) é uma amina primária e que possui papel central na biossíntese dos fosfolípidos de membrana celular ¹
- Estudos pré-clínicos sugeriram atividade anticâncer da FEA²⁻⁴
- Relatos informais de atividade da droga → estudo pragmático para determinar eficácia e segurança da FEA em monoterapia em doses previamente distribuídas à população

1. A. H. van der et. Al. Mol. Cancer Ther., 2007. 2. A. K. Ferreira et al. Biomed. Pharmacother., 2012. 3. A. K. Ferreira et al. PLoS One 2013. 4. A. K. Ferreira et al. Biomed. Pharmacother., 2013.



Secretaria de Saúde

Delineamento do estudo

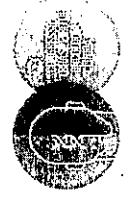
- Estudo de fase II de múltiplas coortes em pacientes com tumores sólidos
- Determinar segurança e eficácia da fosfoetanolamina (FEA) em monoterapia
 - Eficácia – Taxa de resposta por RECIST versão 1.1 segundo determinado pelo investigador (exceto câncer de próstata)
 - Câncer de próstata – critérios do *Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2)* modificados

HC

FUNDAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA

INSTITUTO DE MEDICINA
MEDICINA
USP

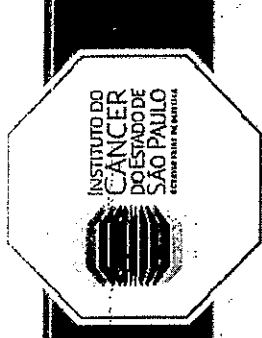
GOVERNO DO ESTADO
SAO PAULO
Secretaria de Saúde



SECO

Objetivos

- **Objetivo Primário:**
 - Taxa de resposta por RECIST versão 1.1 (exceto câncer de próstata) e critérios específicos para câncer de próstata em 8 (oito) semanas de tratamento
- **Objetivos Secundários:**
 - Toxicidades relacionadas ao tratamento
 - Sobrevida global
 - Sobrevida livre de progressão
- **Objetivos exploratórios**
 - Avaliação farmacocinética
 - Avaliação de microbiomia (coorte câncer de mama)



Desenho estatístico

- Estudo fase II por método de Simon de 2 fases
 - Taxa de resposta mínima de 20%
 - Erro alfa de 5% e beta de 10%
 - Limite inferior 5% = ineficácia da droga
- Sobrevida livre de progressão e sobrevida global calculadas por Kaplan-Meier
- Análises de eficácia → intenção do tratamento
- Análises de segurança → ao menos uma semana de tratamento.
- Análise interina de segurança após 10 primeiros pacientes tratados por ao menos 1 mês

HC

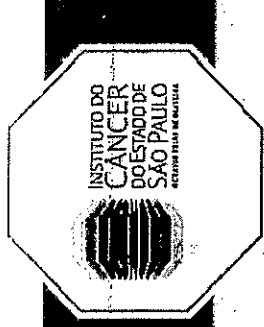
FUNDACÃO
FACULDADE DE MEDICINA

ESPM
MEDICINA
ESP

GOVERNO DO ESTADO
SAO PAULO
Secretaria de Saúde

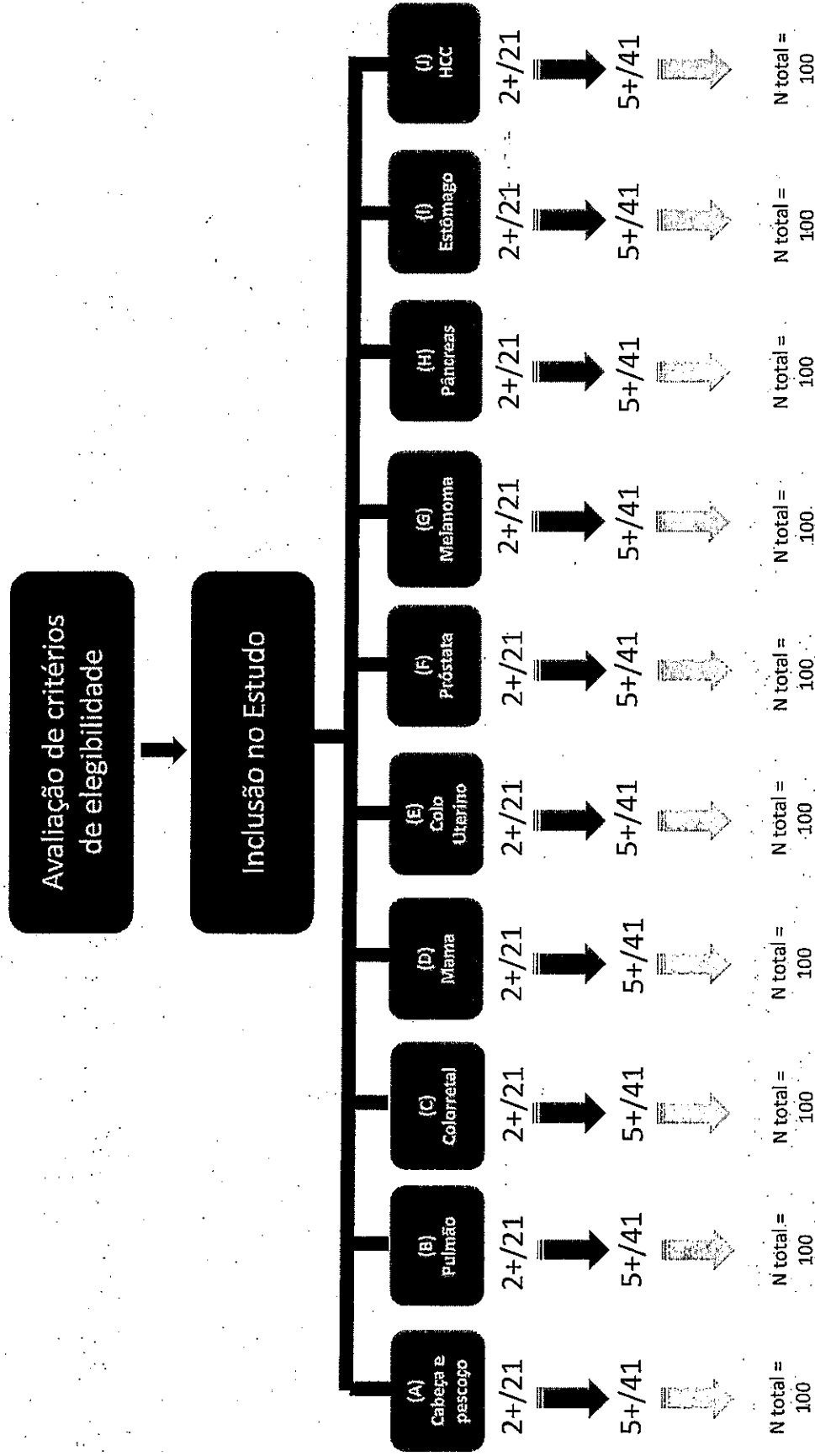
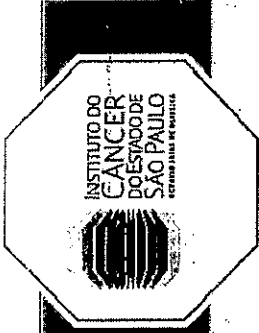


SECRETARIA DE SAÚDE



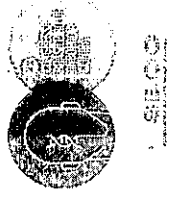
Desenho do estudo

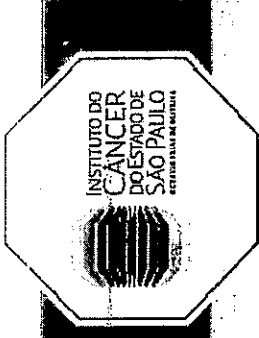
121



121

Caso um resultado positivo fosse encontrado na segunda fase de uma determinada coorte, a mesma seria expandida para um total de 100 pacientes, para melhor compreensão do grau de benefício da droga.





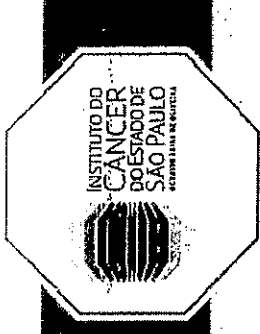
Critérios de elegibilidade: Critérios de inclusão

- Pacientes com tumores sólidos confirmados histologicamente, não passíveis de tratamento curativo, recorrente ou metastático segundo uma das coortes abaixo:
 - (A) Carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço refratário a pelo menos uma linha de tratamento paliativo baseado em platina
 - (B) Câncer de pulmão não pequenas células com progressão a pelo menos 1 (uma) linhas de quimioterapia paliativa. Caso tumor EGFR mutado, paciente deve ter sido exposto a inibidor de tirosina-quinase anti-EGFR
 - (C) Adenocarcinoma de cólon e reto previamente exposto ao menos a 5-fluoruracil, oxaliplatina e irinotecano.
 - (D) Adenocarcinoma de mama com falha a antraciclina, taxano e exposto ao menos a 1 (uma) linha prévia de quimioterapia para doença metastática
 - (E) Carcinoma epidermoide ou Adenocarcinoma de colo uterino irressecável ou metastático com progressão a pelo menos 1 (uma) linha de quimioterapia paliativa
 - (F) Adenocarcinoma de próstata resistente a castração e falha a tratamento com docetaxel, com progressão por PSA (definido como 2 elevações subsequentes, segundo anexo IV) sob regime de castração química ou cirúrgica.
 - (G) Melanoma metastático não candidato a tratamento cirúrgico
 - (H) Adenocarcinoma de pâncreas com progressão a pelo menos uma linha de quimioterapia paliativa
 - (I) Adenocarcinoma de estômago com progressão a pelo menos uma linha de quimioterapia paliativa
 - (J) Carcinoma hepatocelular previamente exposto a sorafenibe e não candidato a transplante hepático

Critérios de elegibilidade: Critérios de inclusão

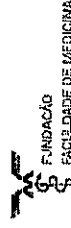
- Ausência de tratamento ativo para a doença de base, com exceção de uso de castração química e/ou bisfosfonatos para pacientes com câncer de próstata resistente à castração
- Doença mensurável segundo definido por RECIST v.1.1, definida como lesão tumoral maior que 10mm ou linfonodal maior ou igual a 15mm em tomografia, exceto para pacientes com câncer de próstata
- Progressão de doença clínica ou radiológica dentro dos últimos três meses
- Performance status ECOG 0-1 (Karnofsky > 70%)
- Adequadas funções orgânicas

123

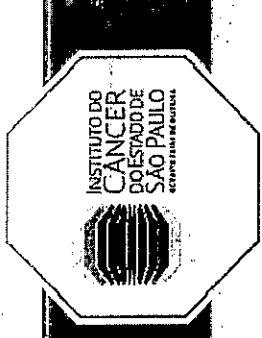


123

HC



Critérios de elegibilidade: Critérios de exclusão



- Uso de corticoterapia para pacientes com câncer de próstata
- Doença associada não controlada
- Hepatites B, C e HIV ativos conhecidos
- Doença cerebral ou leptomeníngea, salvo se estiver controlada por tratamentos loco-regionais em paciente assintomático e não dependente de corticoesteróides

HC

FUNDAÇÃO
USP
FACULDADE DE MEDICINA

INSTITUTO DE
MEDICINA
INSP

GOVERNO DO ESTADO
SAO PAULO
Secretaria de Saúde



SIEC

Tratamento

- Fosfoetanolamina sintética:
 - Produção PDT Pharma (Cravinhos), encapsulamento FURP
 - Dose de ataque – 1500mg/d via oral por 3 semanas
 - Tratamento: 1000mg/d via oral continua
 - Ingestão com água, preferencialmente após uma refeição
 - Suspensão do tratamento: progressão clínica ou radiológica, toxicidade não manejável, qualquer toxicidade grau 4 ou retirada de consentimento

HC

FUNDACÃO
HCP
FACULDADE DE MEDICINA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE
MEDICINA
USP

GOVERNO DO ESTADO
SAO PAULO
Secretaria de Saúde

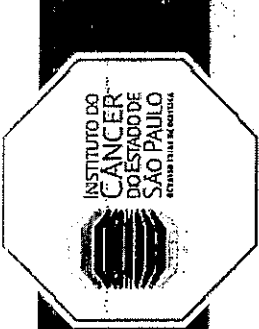


INSTITUTO DO
CANCER
DO ESTADO DE
SAO PAULO
CENTRO DE REABILITACAO

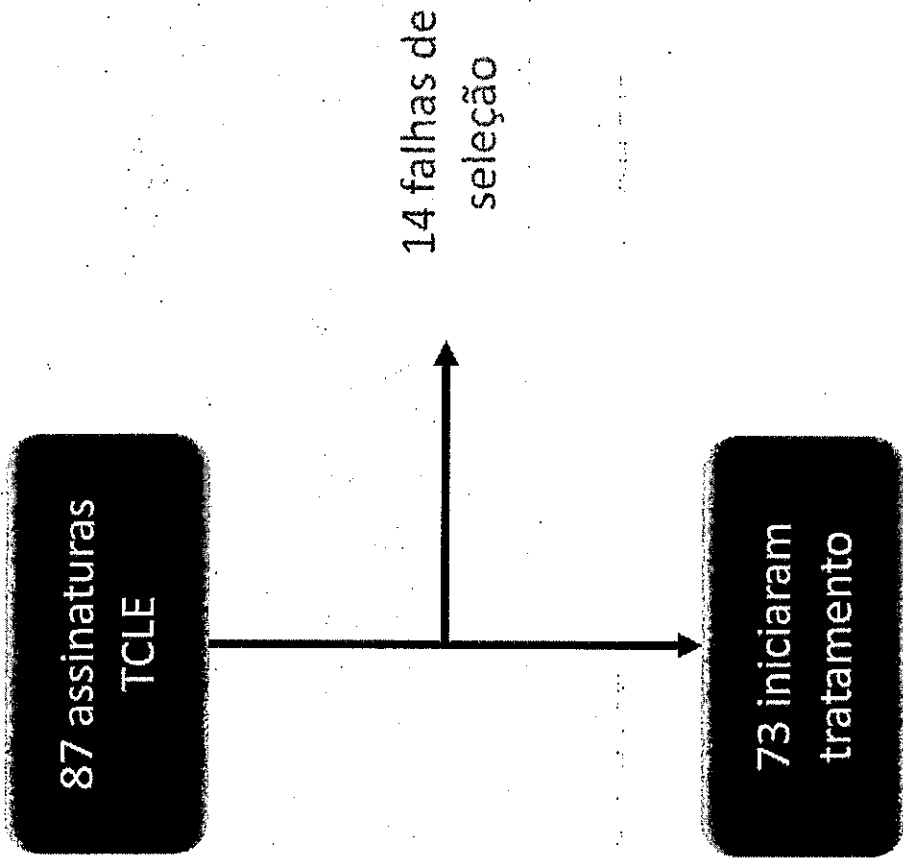


125
125

126
10

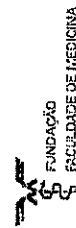


Resultados

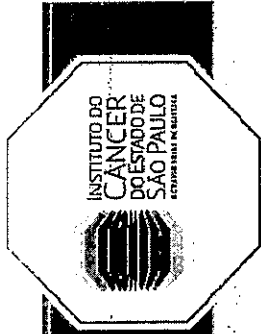


126

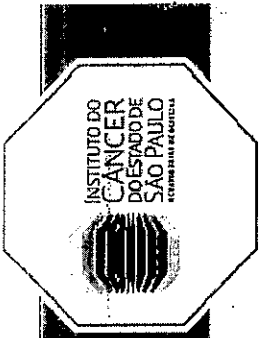
Julho de 2016 a Março 2017



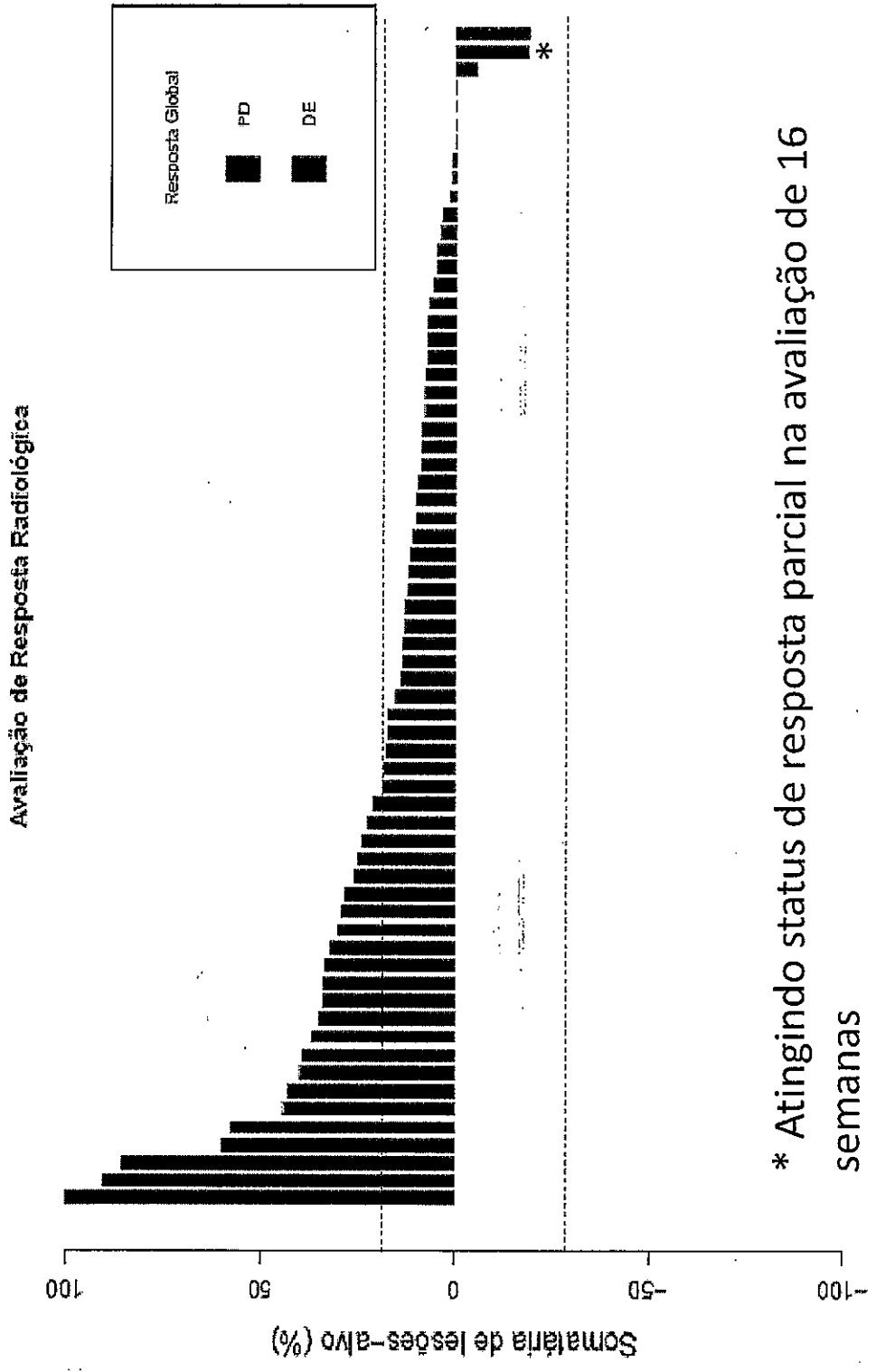
Resultados: Características dos pacientes



	N=73 (%)	N=73 (%)
Idade	57 (28-83)	3 (4)
Sexo		3 (4)
Feminino	33 (45)	21 (29)
Masculino	40 (55)	12 (16)
Metástático ao diagnóstico		7 (10)
Sim	32 (44)	7 (10)
Não	41 (56)	14 (19)
ECOG		2 (3)
0	28 (39)	3 (4)
1	44 (61)	1 (1)
Linhas prévias		
≥ 3 linhas paliativas	33 (45)	1,64 (1,95)



Taxa de resposta

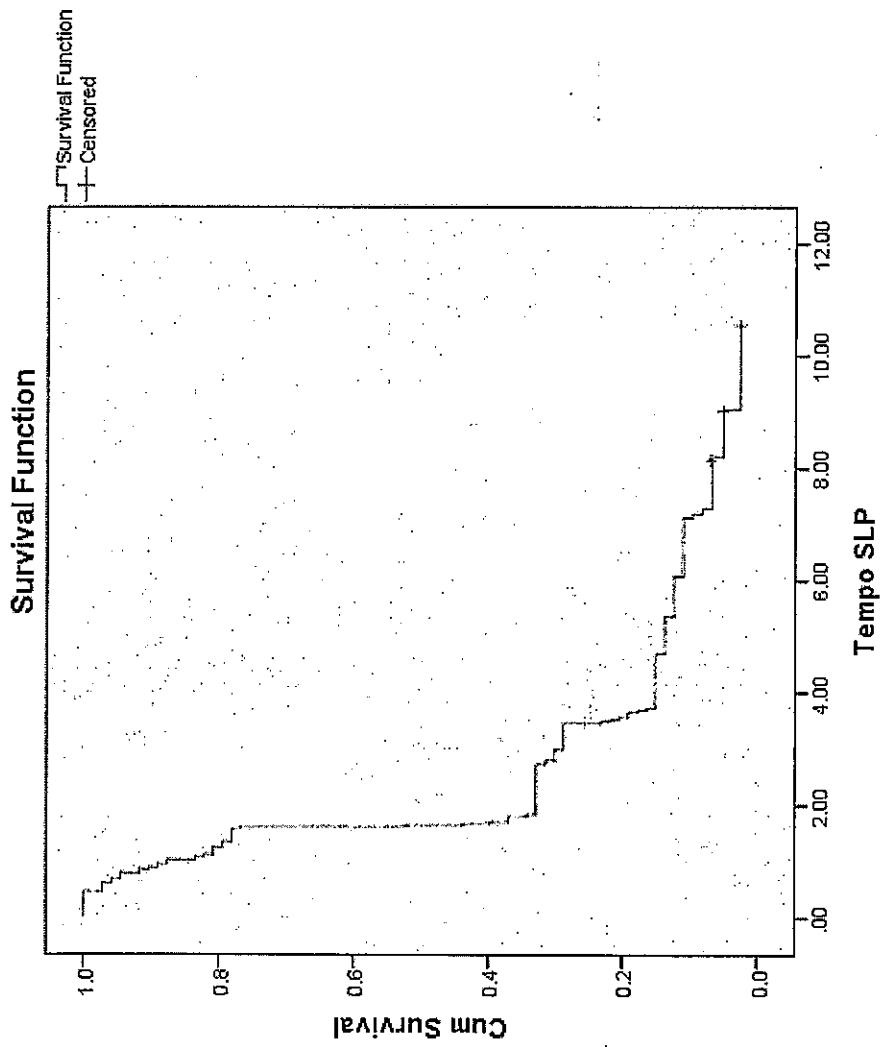
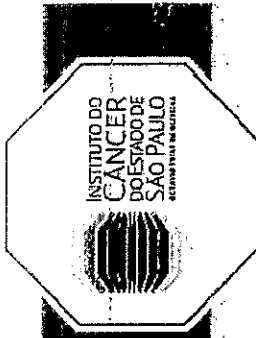


* Atingindo status de resposta parcial na avaliação de 16 semanas

Melhor resposta: Parcial em 1 (1,5%) pct (melanoma), doença estável em 19 (28,8%) pcts e PD em 46 (69,7%) pcts

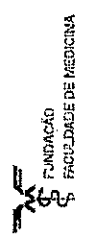
Desfechos secundários: SLP e SG

129



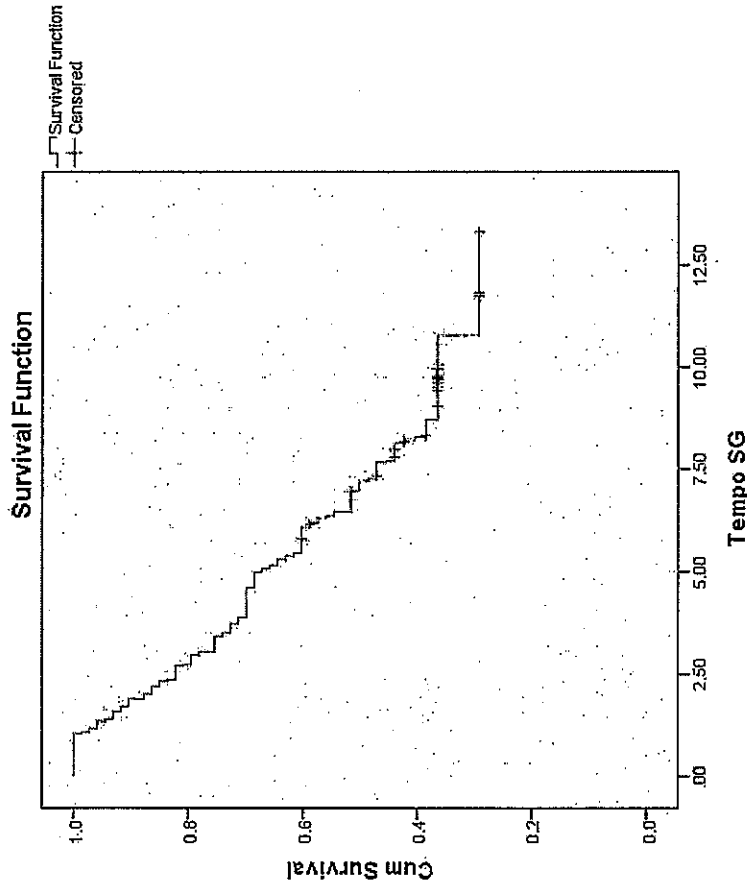
Estimativa	SD	IC de 95%
Mediana	1,64	0,01 [1,62; 1,66]

129

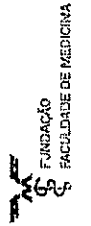


SECRETARIA DE SAÚDE

Desfechos secundários: SLP e SG



Estimativa	SD	IC de 95%
Mediana	7,20	0,68 [5,86; 8,53]



Toxicidades

INSTITUTO DO
CÂNCER
DO ESTADO DE
SÃO PAULO
CENTRO DE INVESTIGAÇÃO EM ONCOLOGIA

Eventos adversos observados em $\geq 5\%$ dos pacientes

Evento	Grau 1	Grau 2	Grau 3
Anemia	2	5	3
Aumento ALT/AST	3	0	5
Obstipação	2	2	2
Dor	0	4	5
Fadiga	4	3	1
Náuseas	6	2	1
Vômitos	4	0	2

* 1 paciente descontinuado por elevação de transaminases (posteriormente confirmada PD)

HC

FUNDAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA

INSTITUTO DE
MEDICINA
UNESP

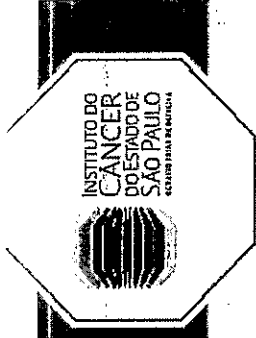
GOVERNO DO ESTADO
SÃO PAULO
Secretaria de Saúde



SECRETARIA DE SAÚDE

Conclusões

- Análise interina → escassez de eficácia da droga nas doses estudadas
- FEA: perfil de toxicidade aceitável
- Objetivo da 1ª fase corte colorretal não atingido
- Recrutamento suspenso
- Consideração quanto a continuidade somente na coorte melanoma (1/14 RP como melhor resposta)



HC

FUNDAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA

ESPECIALIZADA EM
MEDICINA
ESP

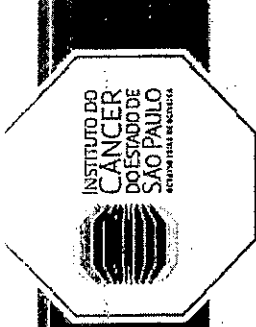
GOVERNO DO ESTADO
SÃO PAULO
Secretaria de Saúde



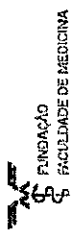
SIEG

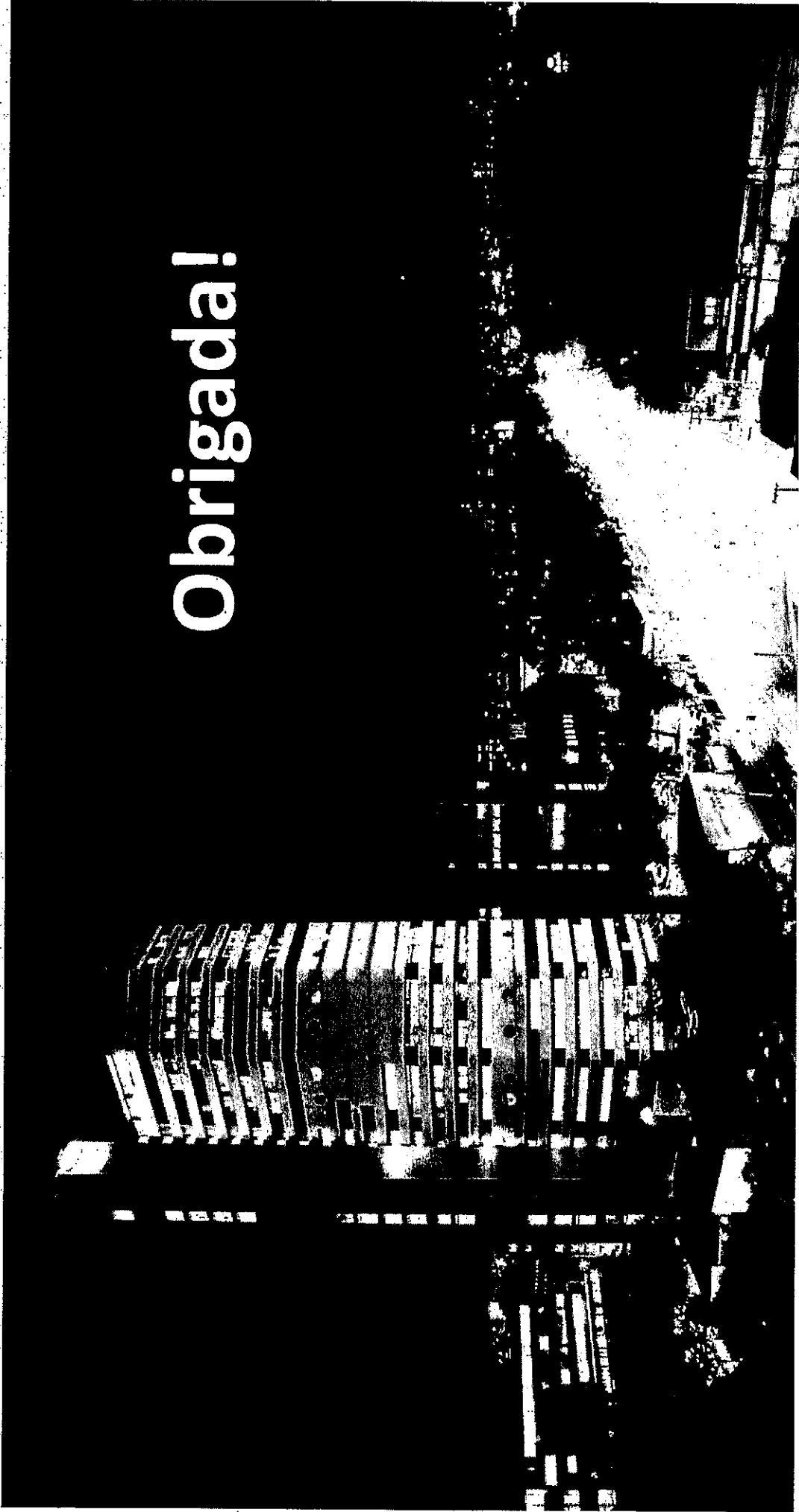
132
132

Apoio



- Governo do Estado de São Paulo
- Secretaria do Estado de Saúde de São Paulo (SES-SP)
- Fundação para o Remédio Popular "Chopin Tavares de Lima" (FURP)





Obrigada!

HC

FUNDAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA

MEDICINA
ESP

GOVERNO DO ESTADO
SAO PAULO
Secretaria de Saúde