

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E EFICÁCIA DA FOSFOETANOLAMINA 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



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

- 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.

- 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

- **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)

- 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



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

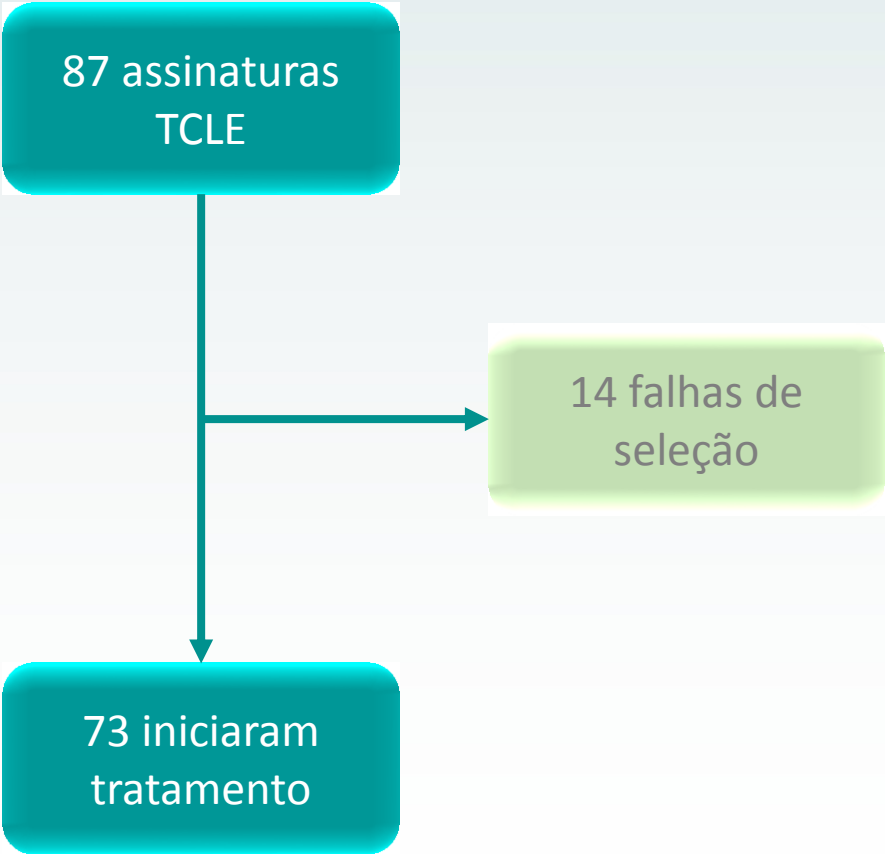


- Pacientes com tumores sólidos confirmados histologicamente, não passíveis de tratamento curativo, recorrente ou metastático segundo uma das coortes abaixo:
 - (A) Carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço refratário a pelo menos uma linha de tratamento paliativo baseado em platina
 - (B) Câncer de 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

- 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

- 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

- 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



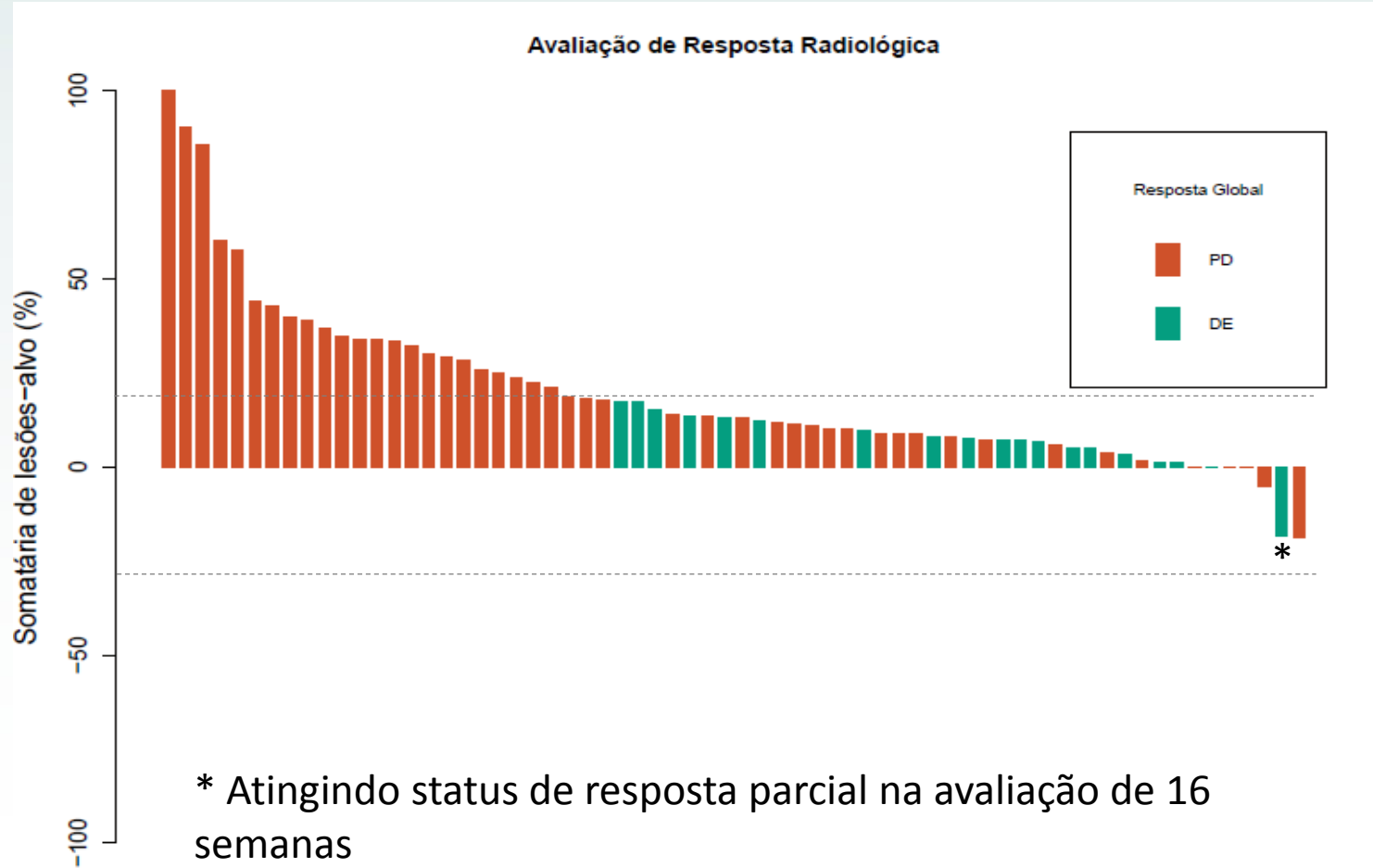
Julho de 2016 a Março 2017

Resultados: Características dos pacientes

	N=73 (%)
Idade	57 (28-83)
Sexo	
Feminino	33 (45)
Masculino	40 (55)
Metástático ao diagnóstico	
Sim	32 (44)
Não	41 (56)
ECOG	
0	28 (39)
1	44 (61)
Linhas prévias	
≥ 3 linhas paliativas	33 (45)

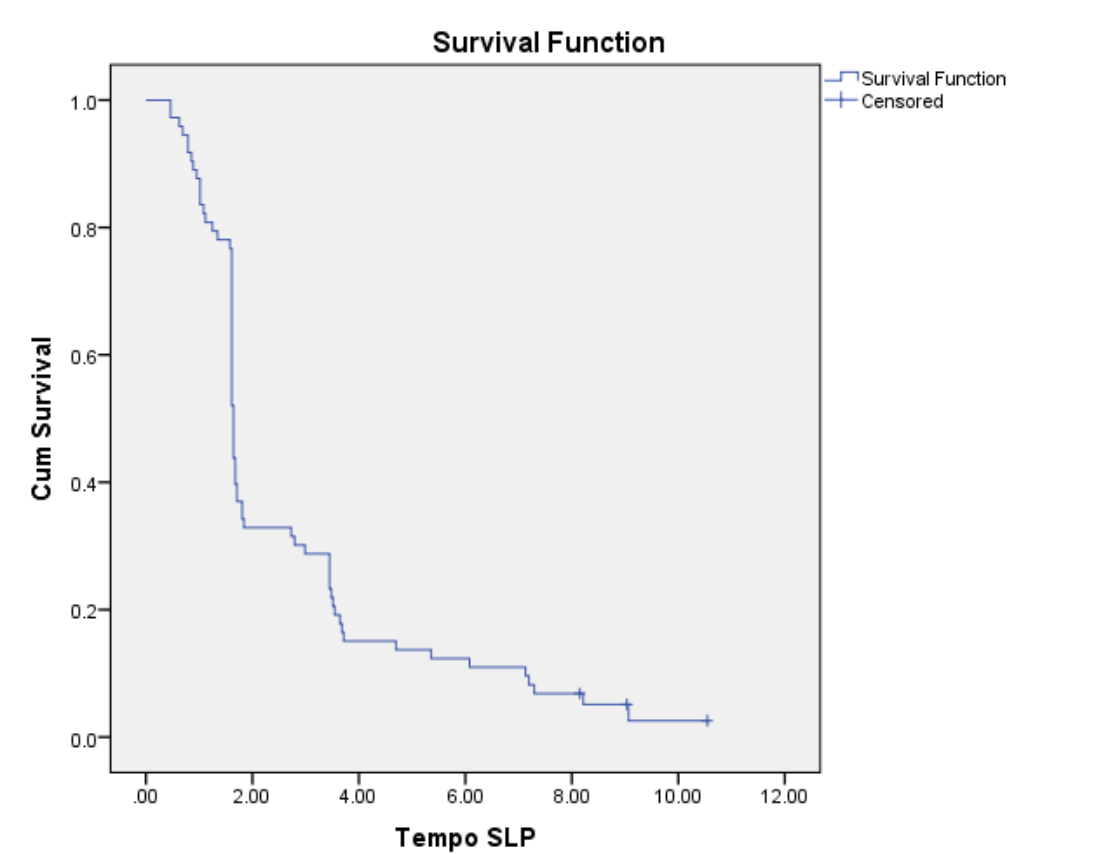
	N=73 (%)
CECP	3 (4)
Pulmão	3 (4)
Colorretal	21 (29)
Mama	12 (16)
Colo Uterino	7 (10)
Próstata	7 (10)
Melanoma	14 (19)
Pâncreas	2 (3)
Estômago	3 (4)
HCC	1 (1)
Tempo Tratamento	
Médio (DP)	1,64 (1,95)

Taxa de resposta

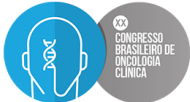


Melhor resposta: Parcial em 1 (1,5%) pct (melanoma), doença estável em 19 (28,8%) pcts e PD em 46 (69,7%) pcts

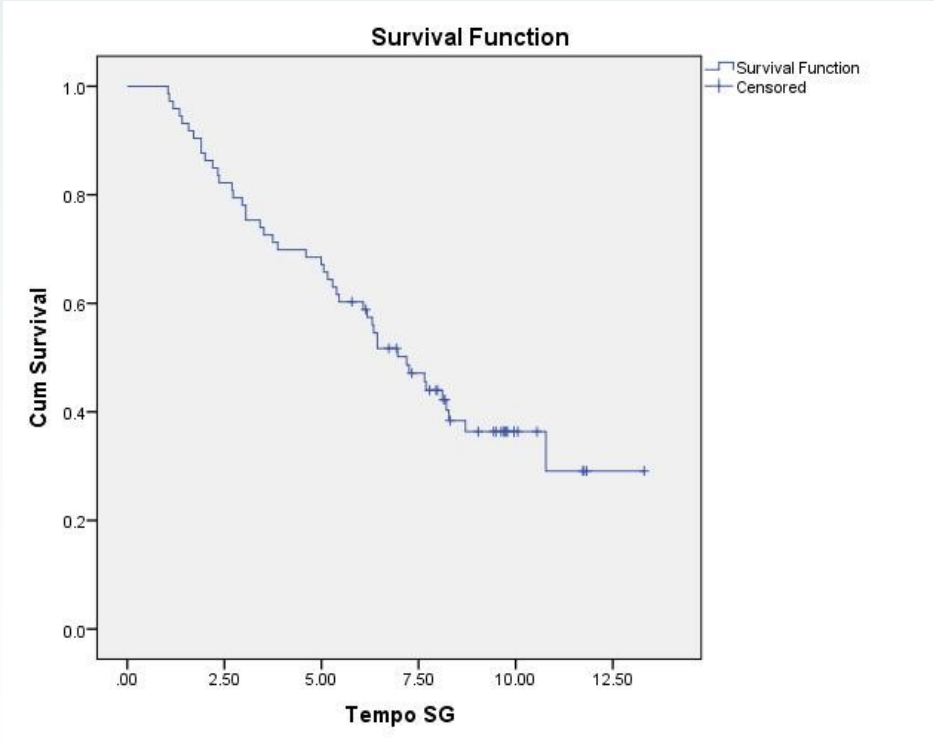
Desfechos secundários: SLP e SG



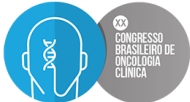
	Estimativa	SD	IC de 95%
Mediana	1,64	0,01	[1,62; 1,66]



Desfechos secundários: SLP e SG



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



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)

- 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)

- 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!

