

# ESTUDO CLARA

Comprehensive Longitudinal Assessment of Release With Estradiol Pellet Analysis

APOIO  
FINANCEIRO:GERENCIAMENTO  
DO ESTUDO:

## ANÁLISE FARMACOCINÉTICA DE UM IMPLANTE SUBCUTÂNEO BIOABSORVÍVEL DE 25 MG DE ESTRADIOL EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA.

André Malvasi<sup>1, 2</sup>, Camilla Moreira Ribeiro<sup>1</sup>, Leandro Barile Agati<sup>1</sup>, Fabiane B. Sousa<sup>1</sup>, Carlos A Barradas<sup>3</sup>, Stephannie Oliveira<sup>3</sup>, Carolina A Tukiya<sup>3</sup>, Barbara A Maciel<sup>3</sup>, Ana Carolina Emanuel<sup>3</sup>, Eduardo A Socca<sup>1</sup>, Daniele Komar<sup>1</sup>, Gabriela N Vilaronga<sup>1</sup>, Gabriela M Prazeres<sup>1</sup>, Eduardo Dias-Jr<sup>1</sup>, Anaysa P Bolin<sup>1</sup>, Jaqueline C Fernandes<sup>1</sup>, Giovanna Xavier<sup>1</sup>, Graziano Pinna<sup>4</sup>, Eduardo Ramacciotti<sup>1, 5</sup>

1. Science Valley Research Institute, São Paulo, SP, Brasil. 2. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. 3. Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil. 4. Department of Psychiatry, University of Illinois Chicago, Chicago, IL, Estados Unidos. 5. Hemostasis & Thrombosis Research Laboratories, Loyola University Medical Center, Maywood, IL, Estados Unidos.

### CONTEXTO

- Os sintomas da menopausa podem levar a um declínio significativo na qualidade de vida e na produtividade ocupacional das mulheres e estão associados a um risco elevado de osteoporose e fraturas ósseas.
- A terapia estrogênica isolada (TE) é recomendada para mulheres na pós-menopausa que foram submetidas a histerectomia.
- As formulações de TE oral, transdérmica e vaginal disponíveis têm limitações.
- Novas formulações hormonais, como implantes subcutâneos de estradiol, são necessárias para otimizar a eficácia e a segurança da TE.

### OBJETIVO

Avaliar o perfil farmacocinético e os resultados clínicos de um implante subcutâneo bioabsorvível de estradiol de 25 mg em mulheres na pós-menopausa.

### MÉTODOS E MATERIAIS



Estudo intervencionista, prospectivo, aberto, de braço único e unicêntrico (N = 20 participantes). Aprovação ética: CAAE 74156323.9.1001.0139, número de aprovação: 6.310.639. Registro ClinicalTrials.gov: NCT06136208.



Primeira visita da primeira participante: dezembro/2023  
Última visita da última participante: outubro/2024



Avaliações clínicas e laboratoriais: avaliação médica, exame físico, exames laboratoriais, mamografia, segurança e tolerabilidade e gravidade dos sintomas da menopausa avaliada pela Escala de Avaliação da Menopausa (do inglês, *Menopause Rating Scale - MRS*).



A coleta seriada de sangue foi realizada antes (pré-dose) e após a inserção do implante de estradiol [2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 24 h, semanalmente no primeiro mês e mensalmente até 24 semanas de acompanhamento].



O estradiol total foi determinado em um laboratório central por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS).

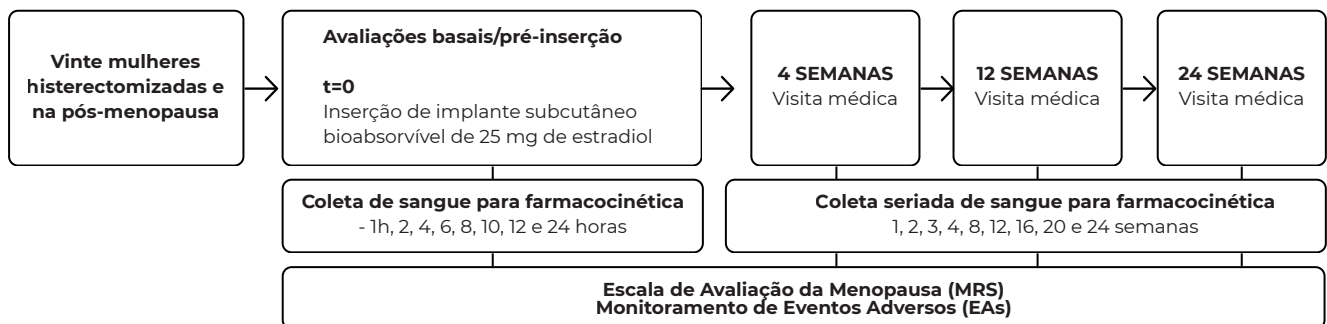


Figura 1 - Diagrama representando o desenho do estudo CLARA

### PRINCIPAIS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Mulheres com idade  $\geq 41$  e  $\leq 59$  anos
- Peso  $\geq 50$  kg e  $\leq 98$  kg
- Histerectomia (com ou sem ooforectomia)
- Sintomas associados à menopausa
- Concentração sérica de estradiol total  $\leq 50$  pg/mL e concentração sérica de FSH  $\geq 25$  mUI/mL (quimioluminescência)

### PRINCIPAIS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Contraindicações ao uso de terapia hormonal pós-menopausa
- Comorbidades associadas ao aumento do risco cardiovascular
- Doenças crônicas graves
- Doença ou disfunção hepática ativa
- Diagnóstico clínico de síndrome dos ovários policísticos
- Uso de outros hormônios (estrogênios, androgênios e/ou progestogênios) em qualquer forma farmacêutica no último mês

CARACTERÍSTICAS BÁSICAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas basais

CARACTERÍSTICA	
Idade, anos (Mediana, mín. - máx.)	52.1 (48-56)
Peso, Kg (Média ± DP), mín. - máx.	73.4 ± 10.9 (52.2-97.0)
IMC, kg/m <sup>2</sup> (Média ± DP), mín. - máx.	28.2 ± 3.6 (20.4 - 34.6)
Anos de escolaridade (N, %)	
1-4	2 (10)
5-8	4 (20)
9-11	13 (65)
≥12	1 (5)
Raça (N, %)	
Branca	9 (45)
Não branca	11 (55)
Idade na histerectomia (Mediana, mín. - máx.)	45.5 (31-55)
Ooforectomia prévia (N, %)	3 (15)
Presença de sintomas associados à menopausa (N, %)	
	20 (100)
Estradiol pg/mL (Média ± DP)	
	15.2 ± 6.5 (10 - 32)
FSH mUI/mL (Média ± DP)	
	69.7 ± 16.4 (33-97)

Os dados são apresentados como mediana, mínimo e máximo ou média ± DP. Abreviações: IMC, índice de massa corporal; N, número de participantes; DP, desvio padrão. Os níveis séricos de estradiol e hormônio folículo-estimulante (FSH) foram avaliados em um laboratório local por quimioluminescência para verificação da elegibilidade.

CONCENTRAÇÕES DE ESTRADIOL

A concentração sérica de estradiol aumentou de forma constante nas primeiras 24 horas, atingindo um pico de 113,6 ± 8,9 pg/mL (média ± DP) 24 horas após a inserção do implante de 25 mg de estradiol. Em seguida, observou-se um aumento significativo, passando de 31,6 ± 7,0 pg/mL antes da inserção para 105,2 ± 10,7 pg/mL (média ± DP) na primeira semana de tratamento. Da terceira à vigésima semana de tratamento, a concentração sérica de estradiol manteve-se relativamente estável em torno de 80,0 pg/mL. A menor concentração após a inserção do implante foi observada na vigésima quarta semana (59,9 ± 9,2 pg/mL, média ± DP) (p < 0,0001), acima dos níveis pré-inserção.

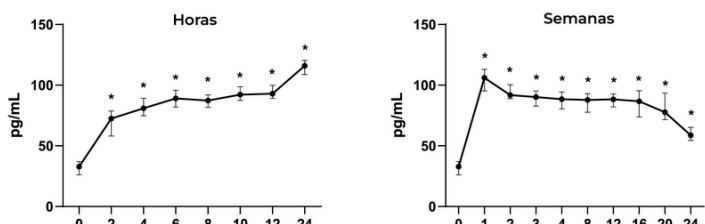


Figura 2. Concentrações séricas de estradiol em diferentes momentos durante 24 semanas após a inserção do implante de estradiol de 25 mg. Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil. Os valores de P do teste de Wilcoxon pareado confirmaram que as diferenças entre o período pré-inserção e os momentos subsequentes são estatisticamente significativas (\*, P<0,05).

OUTRAS CONCENTRAÇÕES HORMONAIS

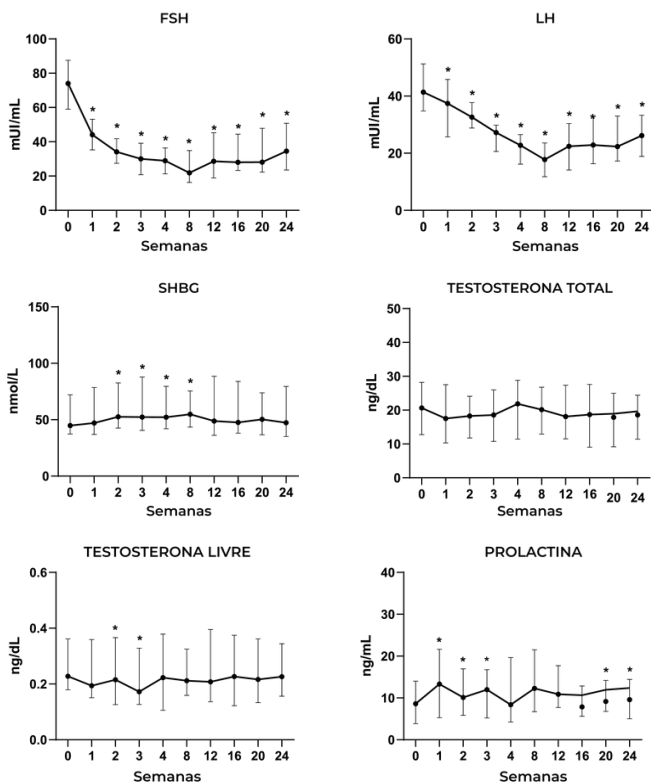


Figura 3 - Concentrações séricas de FSH, LH, globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), testosterona total e livre e prolactina durante 24 semanas após a inserção de um implante de estradiol de 25 mg. Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil. Os valores de P do teste de Wilcoxon pareado confirmaram que as diferenças entre o período pré-inserção e os períodos subsequentes são estatisticamente significativas (\*, P<0,05).

FARMACOCINÉTICA DO ESTRADIOL

Tabela 2 - Parâmetros farmacocinéticos do estradiol após a inserção de um implante de estradiol de 25 mg em mulheres pós-menopáusicas

	T <sub>1/2</sub> (h)	λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-último</sub> (h*pg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (h*pg/mL)
Média	6439	0.00023	75.6	116.3	340350	987330
DP	13095	0.00010	88.2	7.1	32469	1554911
Mínimo	1767	0.00001	24.0	99.1	274353	468360
Máximo	61508	0.00039	336.0	128.9	372864	7550412
CV%	203.4	46.0	116.7	6.1	9.5	157

Os dados são apresentados como média ± DP, mínimo - máximo e CV. λ<sub>z</sub>, taxa de eliminação terminal log-linear; AUC<sub>0-∞</sub>, área sob a curva de 0 ao infinito; AUC<sub>0-último</sub>, área sob a curva de concentração plasmática-tempo do tempo 0 ao último ponto de tempo; C<sub>max</sub>, concentração plasmática máxima do fármaco; CV, coeficiente de variação; DP, desvio padrão; T<sub>1/2</sub>, extensão da absorção usando estimativas da meia-vida de eliminação; T<sub>max</sub>, tempo para atingir a concentração máxima.

SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

Nenhum evento adverso grave foi relatado. Sessenta e um eventos adversos foram relatados por 18 participantes que receberam o implante de estradiol de 25 mg. Os eventos adversos relacionados ao tratamento (EARTs) foram leves a moderados e cerca de 79% deles foram relatados até a 12<sup>a</sup> semana de tratamento. Os EARTs mais frequentes foram cefaleia (n=18, 62,1%) e sensibilidade mamária (n=5, 17,2%). Os medicamentos concomitantes foram tomados por um curto período de tempo, o que minimiza a probabilidade de interações medicamentosas clinicamente relevantes que poderiam interferir na farmacocinética e segurança do estradiol ao longo do tratamento de 24 semanas.

MELHORA DOS SINTOMAS ASSOCIADOS À MENOPAUSA

Após 4 semanas de tratamento, a pontuação média total da MRS apresentou uma redução significativa, que foi mantida ao longo de 24 semanas. As subescalas somatovegetativa e psicológica da MRS, mas não a subescala urogenital, apresentaram uma redução significativa ao comparar o período pré-inserção com as semanas subsequentes. Uma melhora significativa na gravidade clínica dos fogachos foi observada ao longo das 24 semanas de tratamento.

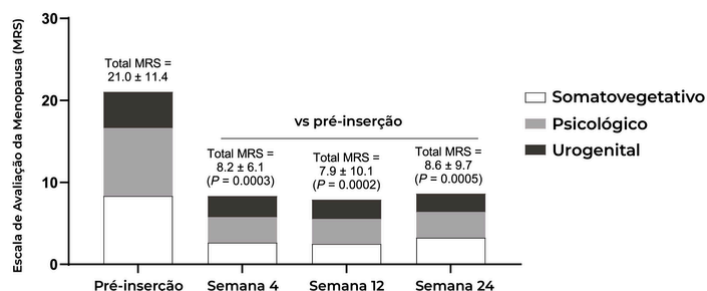


Figura 4 - Escala de avaliação da menopausa (MRS) em mulheres na pós-menopausa (n=20) antes e 24 semanas após a inserção do implante de estradiol de 25mg. Os resultados da pontuação total da MRS são apresentados como média ± DP, e os valores de P da ANOVA de uma via e do teste de comparações múltiplas de Tukey mostraram que as diferenças entre o tempo pré-inserção e as semanas subsequentes são estatisticamente significativas (P<0,05).

DISCUSSÃO

- O implante liberou estradiol em uma faixa de concentração consistente, dentro dos níveis de estradiol atingidos na fase folicular de mulheres na pré-menopausa.
- Os implantes de estradiol de 25 mg foram altamente toleráveis e elevaram a concentração de estradiol para uma faixa terapêutica, aliviando os sintomas associados à menopausa.
- Os implantes de estradiol representam uma nova opção terapêutica para a terapia hormonal.
- O estudo CLARA fornece uma base sólida para futuros ensaios clínicos e oferece uma nova opção médica para a menopausa.

CONCLUSÃO

O implante bioabsorvível de estradiol de 25 mg da Biós Farmacêutica proporcionou uma concentração sérica estável e sustentada de estradiol durante um período de tratamento de 24 semanas em mulheres na pós-menopausa.

O Estudo CLARA é uma pesquisa iniciada por investigadores e apoiada pela Biós Farmacêutica, que financiou o estudo clínico, mas não esteve envolvida no desenho do estudo, coleta de dados, análise, interpretação, redação do manuscrito ou decisão de publicação. O Comitê Diretivo do Estudo elaborou o protocolo do estudo e monitorou o seu progresso. O Science Valley Research Institute foi responsável pela concepção do estudo, seleção dos centros de pesquisa, gerenciamento do estudo e análise dos dados. O Dr. André Malavasi é o beneficiário do grant (financiamento) da Biós Farmacêutica para este trabalho.