



Margarida Moreira Sampaio Mendes da Silva

Ensaio Clínicos em Portugal Particularidades dos ensaios clínicos em Oncologia

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Margarida Moreira Sampaio Mendes da Silva

Ensaio Clínicos em Portugal

Particularidades dos ensaios clínicos em Oncologia

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Margarida Moreira Sampaio Mendes da Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2009010589, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão de outrem, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de setembro de 2016.

(Margarida Moreira Sampaio Mendes da Silva)

É com muita satisfação que expresso aqui o mais profundo agradecimento a todos aqueles que me acompanharam e tornaram a realização deste trabalho possível:

À Professora Doutora Maria Dulce Cotrim, pela disponibilidade, incentivo e orientação prestada durante a realização desta Monografia.

Aos novos colegas que fiz no MICF por me acolherem na sua família e pelas palavras de verdadeira amizade.

Ao LUSCM, às suas irmãs, funcionárias, colegas e amigas por serem a minha casa longe de casa e por fazerem com que Coimbra signifique tanto para mim.

Aos meus amigos, família do coração, por todos os momentos passados, pelas memórias que ficam e por fazerem o melhor destes sete anos.

Aos antigos colegas da Licenciatura em Farmácia Biomédica, por nunca duvidarem que era capaz.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, pelo incentivo e confiança que depositaram em todas as minhas decisões.

A ti, que mesmo longe estiveste sempre perto.

“Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow.

The important thing is to not stop questioning”

Albert Einstein

Abreviaturas

AIM Autorização de Introdução no Mercado

AVC Acidente Vascular Cerebral

APIFARMA Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

CEIC Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CRO *Contract Research Organization*

DFS *Disease-Free/Relapse-Free Survival*

EC Ensaio Clínicos

EMA *European Medicines Agency*

I&D Investigação e Desenvolvimento

IC Investigação Clínica

IF Indústria Farmacêutica

INFARMED Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

MTD *Maximum Tolerated Dose*

OS *Overall Survival*

PFS *Progression Free Survival*

QoL *Quality of Life*

RCT *Random Clinical Trials*

RECIST *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

SNS Serviço Nacional de Saúde

Resumo

O objetivo final da Investigação Clínica é a colocação de uma molécula no mercado.

A Oncologia, tratando-se de uma área caracterizada pela necessidade crescente que tem de novas moléculas, da delicadeza com que deve ser abordada e pelas características e particularidades que tem relativamente às outras áreas da medicina parece-me digna de mais dedicação e atenção por parte tanto dos investigadores como de toda a sociedade.

Com a presente monografia pretendo abordar algumas singularidades dos Ensaio Clínicos oncológicos para além de expor como avaliar o seu sucesso e alguns casos onde isso se verifica, e referindo outro em que as previsões de sucesso não se comprovaram clinicamente.

Ainda fui capaz de confrontar o que se faz em Portugal na Investigação Clínica e o que falta fazer para que esta a área cresça e seja capaz de gerar novas moléculas e preencher a lacuna que é a falta de medicamentos novos, mais baratos e mais eficazes.

Resume

The fundamental goal of Clinical Research is to usher new drugs to the consumer market.

Oncology, being a medical field characterized by a swelling need for new therapeutic agents and the delicate and subtle approach it requires, as well as other intrinsic particularities in comparison with other medical subjects, demands, in my opinion further dedication and attention from researchers and society in general.

With this monograph I intend to delve in to the singularities of Oncological Clinical Trials as well as displaying how to evaluate their success, using success cases as examples, while also referring to studies in which previsions of success where not clinically proved.

In this document I also analyze what has been done so far in Portugal in Clinical Research and what is yet to be done in order for this field of research to grow, being then able to make available to the public new, better and cheaper medicines.

Índice

Notas introdutórias	3
1. Do Laboratório ao Mercado	6
1.1. Investigação e Desenvolvimento	6
1.2. Desenvolvimento Pré-Clínico	6
1.2.1. Estudos <i>in vitro</i>	7
1.2.2. Estudos <i>in vivo</i>	7
2. Ensaio Clínicos	8
2.1. Fase I (Farmacologia Humana)	8
2.1.1. Estimativa da tolerância e segurança inicial	9
2.1.2. Farmacocinética	9
2.1.3. Avaliação da farmacodinamia	9
2.1.4. Estimativa da atividade do medicamento	9
2.2. Fase II (Terapia exploratória)	9
2.3. Fase III (Terapêutica confirmatória)	10
2.4. Fase IV (Uso terapêutico)	10
2.5. Fase Zero	11
3. Ensaio Clínicos em Oncologia: conceitos e considerações gerais	12
3.1. A Participação num Ensaio Clínico	13
3.2. Diferenças e características de Ensaio Clínicos Oncológicos	14
4. Avaliação do Sucesso de um Ensaio Clínico	16
4.1. <i>Endpoints</i> para Ensaio de Fase I	16
4.2. <i>Endpoints</i> para Ensaio de Fase II e Fase III	17
5. Ensaio Clínicos em Portugal	19
5.1. Situação atual	19
5.2. Benefícios da Investigação Clínica	19
5.3. Dificuldades encontradas na realização de Ensaio Clínicos	20

5.4. Soluções e implementações a fazer	21
6. Alguns casos de Sucesso e de Insucesso de Ensaio Clínicos em Portugal	22
6.1. Caso I - Sucesso	22
6.2. Caso II - Insucesso	23
6.3. Caso III - Sucesso	24
6.4. Caso IV - Sucesso	25
7. Conclusão	26
8. Bibliografia	28

Índice de figuras

Figura 1 - Processo de Desenvolvimento de uma molécula	6
Figura 2 - Evolução nos ensaios autorizados (#)	26

Índice de tabelas

Tabela 1 - Ensaios autorizados por área terapêutica	12
Tabela 2 - Outcomes principais em Ensaios Clínicos Oncológicos	18

Notas introdutórias

O caminho para encontrar um novo medicamento é extenuante e rigoroso e envolve várias fases e patamares. A partir do momento em que a molécula é descoberta até que é comercializada, é submetida a um sem número de testes, de modo a que seja garantida a qualidade, segurança e eficácia da mesma. A Investigação Clínica (IC) ocupa uma das principais fases neste percurso, sendo ela a única maneira de fazer a ponte entre os ensaios em animais para o uso generalizado. Nesta fase concentra-se o maior investimento de todo o desenvolvimento do medicamento, tanto o dispêndio de tempo como de dinheiro.

Os Ensaio Clínicos (EC) abrangem um conjunto de processos e procedimentos de pesquisa científica que permitem desenvolver e avaliar a segurança e a eficácia da tecnologia em saúde com potenciais benefícios para a saúde dos doentes¹. Tendo em conta que quanto mais IC houver, maior a probabilidade haverá de serem introduzidos novos fármacos no mercado, mais eficientes que os existentes, proporcionando conseqüentemente aos doentes medicação e tratamentos inovadores e mais vantajosos em termos clínicos.

Uma área de relevo e que se encontra em grande e constante expansão é a dos EC oncológicos. Nos últimos anos tem gerado um interesse acrescido uma vez que o cancro é uma das doenças do futuro (e do presente). A Oncologia gera tanto interesse a nível clínico uma vez que se trata de uma doença com um elevado nível de mortalidade e que incide cada vez mais dentro das famílias portuguesas como do mundo².

Em 2012, 25758 portugueses morreram de cancro. Os tumores malignos são a segunda causa de morte em Portugal, logo a seguir às doenças do aparelho circulatório (nomeadamente AVC) e representam quase um quarto (24%) do total de óbitos registados no país. Há 20 anos, por exemplo, não chegavam a um quinto (19%)³.

Em 2014, por dia, cerca de 70 portugueses morreram em consequência de tumores malignos, segundo o Instituto Nacional de Estatística. São os números mais elevados de sempre e têm tendência para aumentar³.

A mortalidade provocada por esta doença tem vindo sempre a subir. Só na última década, aumentou 15% e o futuro não é mais animador: a Organização Mundial da Saúde estima que o número de mortes por cancro em Portugal chegue quase aos 31 mil em 2025³.

A incidência e a prevalência desta doença continuará a aumentar e, portanto, também o número absoluto de mortes por cancro³.

Acresce ainda o facto de esta doença representar um alto encargo financeiro para o Serviço Nacional de Saúde (SNS) devido às elevadas taxas de morbilidade que limitam a função do doente, e tanto o tratamento, como os exames de suporte e a equipa necessária para o tratamento de doentes oncológicos envolver um elevadíssimo orçamento.

Para além desta perspetiva clínica multidisciplinar, reclama uma abordagem política e social concertada, que se estende para além dos muros das estruturas de saúde⁴.

Graças a este interesse crescente e às melhorias feitas neste campo, a sobrevivência dos doentes com cancro tem também vindo a aumentar graças a múltiplos fatores, entre o elevado interesse tanto dos clínicos, como do SNS como da Indústria Farmacêutica (IF). Tem vindo ainda a existir mais hipóteses de tratamento para este tipo de doentes, uma vez que o desenvolvimento científico cujo interesse advém tanto por parte dos clínicos, como do SNS como da IF, sendo crescente uma nova população: os sobreviventes de cancro, com problemas clínicos e sociais particulares⁴.

Desta forma, pretendo com este trabalho explorar este tipo de ensaios comparando-os com os não-oncológicos. Adicionalmente, pretendo abordar o que se passa no nosso país a nível de desenvolvimentos e um pouco do que se tem vindo a realizar para progredir nesta área de modo a sermos um país competitivo na realização deste tipo de ensaios que em muito irão ajudar na qualidade de vida de muitos portugueses afetados pela doença.

I. Do Laboratório ao Mercado

Desde que uma molécula é descoberta até que entra para o mercado tem que ser submetida a diversos testes que comprovem a sua segurança, eficácia e qualidade, mantendo um rácio benefício/risco positivo⁵.

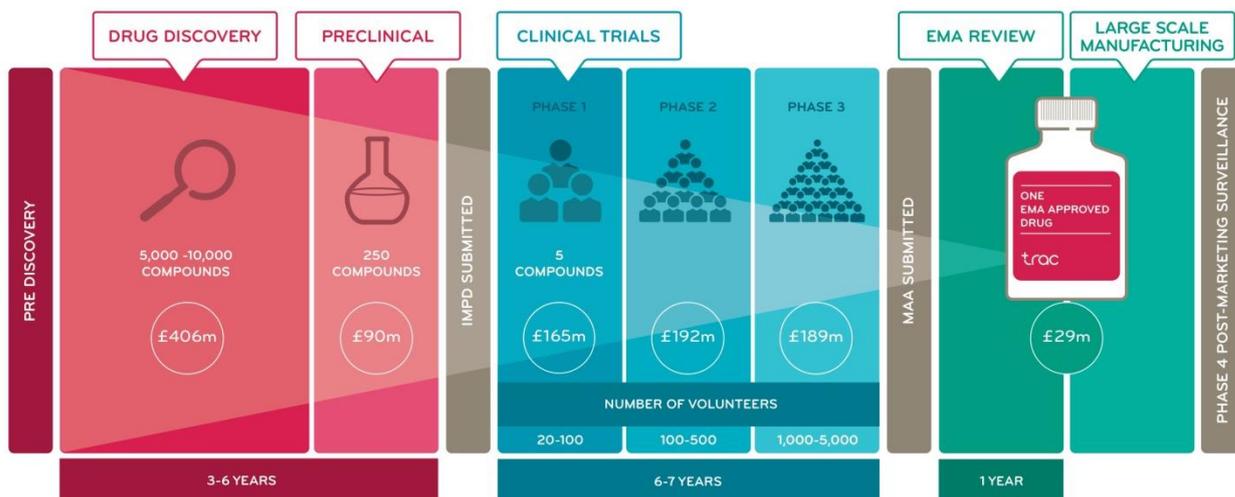


Figura 1- Processo de Desenvolvimento de uma molécula. Fonte: (6)

I.1. Investigação e Desenvolvimento

Na fase de Investigação e Desenvolvimento (I&D) procura-se uma molécula com potencial terapêutico, a molécula *Hit*, que respondeu de forma desejada, e cuja atividade é confirmada após vários testes, como é exemplo o *Screening (HTS)*. Neste ensaio testa-se toda uma biblioteca de compostos químicos para um dado recetor ou proteína alvo. Após a obtenção do *Hit* segue-se a otimização do *Lead*. Neste processo, a partir da primeira molécula faz-se alterações químicas adequadas e melhoria de aspetos importantes da atividade terapêutica desta, como o aumento da potência e seletividade para a proteína alvo, podendo então dar origem a um potencial candidato para prosseguir para estudos pré-clínicos⁶.

I.2. Desenvolvimento Pré-Clínico

Ao chegar à fase do desenvolvimento pré-clínico estamos na presença de 250 das cerca de 10 mil moléculas iniciais⁷.

A principal função dos dados pré-clínicos é, essencialmente, a de antecipar riscos e a de complementar a informação obtida na clínica. Os estudos pré-clínicos para avaliação de efeitos potenciais e riscos para o ser humano podem ser divididos em três grandes grupos: os farmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos⁸.

Estes ensaios são realizados em duas vertentes, em que são efetuados em culturas celulares, *in vitro* e noutra, igualmente necessária, em modelos de animais, isto é, estudos *in vivo*⁹.

1.2.1. Estudos *in vitro*

Os estudos pré-clínicos *in vitro* estão relacionados com a descoberta do novo fármaco e incluem informações sobre suas propriedades físico-químicas como solubilidade, estabilidade, peso molecular, estrutura química e incompatibilidades. Outros ensaios *in vitro* são usados na identificação das propriedades farmacológicas de novos fármacos ou classe de agentes, tais como a interação fármaco-recetor ou inibição de uma enzima específica. Nesse estadió de desenvolvimento, a caracterização do mecanismo de ação molecular e a identificação do local de ação específica são importantes para a compreensão dos efeitos farmacodinâmicos do novo agente¹⁰.

1.2.2. Estudos *in vivo*

Os ensaios pré-clínicos *in vivo* constituem um meio excelente para avaliar os efeitos dos compostos uma vez que são conduzidos sob um elevado grau de controlo no que se refere às condições de exposição, à população exposta e à determinação dos efeitos decorrentes da exposição aguda e crónica. Entre as suas principais vantagens citam-se: as amostras são manipuladas sobre condições previamente estipuladas, e existe a possibilidade de medir vários tipos de resposta e de aceder aos efeitos que a nova entidade tem sobre o hospedeiro. Por outro lado, estes ensaios evidenciam limitações como a incerteza associada à extrapolação dos dados obtidos em modelos animais para o ser humano; o estilo de vida e as condições ambientais não são controláveis no caso do homem; e as doses administradas bem como a janela terapêutica observada nos animais podem diferir das do homem¹¹.

Nestes ensaios a substância é testada quanto à sua segurança e toxicidade, teratogenicidade, potencial carcinogénico e tolerância local⁹.

Das 250 moléculas da fase anterior chegam aos EC por volta de cinco, e já terão passado cerca de seis a oito anos desde o início da investigação¹².

Esta etapa do desenvolvimento de medicamentos é essencial para garantir que o medicamento que vai para o mercado é seguro, eficaz e tem um elevado nível de qualidade.

2. Ensaio Clínicos

«Ensaio clínico ou ensaio», qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia»⁵.

Tendo em conta esta definição, os EC têm como objetivo geral determinar a eficácia do medicamento para o tratamento (ou profilaxia) da doença, estimar a sua atividade, demonstrar/confirmar eficácia, determinar os riscos e o perfil de segurança do medicamento, estabelecer a relação de benefício-risco para os doentes que serão tratados com o medicamento para uma determinada indicação¹³.

Estes estão geralmente divididos em quatro Fases (I-IV), todavia o estudo pode não decorrer por essa sequência, uma vez que pode não ser adequado para um determinado estudo, ou até podem ser combinadas fases, uma vez que estas podem ter os mesmos objetivos¹⁴.

2.1. Fase I (Farmacologia Humana)

Esta Fase inicia-se pela primeira administração do fármaco experimental em humanos.

Estudos nesta Fase não têm objetivos terapêuticos e são conduzidos em voluntários saudáveis, englobando normalmente com cerca de 10-100 voluntários. O principal objetivo é avaliar a segurança do fármaco, analisando a tolerabilidade das doses que se esperam administrar nas fases posteriores, e efeitos adversos que possam surgir, num número superior de voluntários. Cerca de 70% dos fármacos testados em Fase I seguem para a Fase II¹⁵.

Na Fase I, os estudos envolvem um ou a combinação de vários aspetos:

2.1.1. Estimativa da tolerância e segurança inicial

As administrações iniciais e subsequentes de um medicamento experimental em humanos servem para determinar a tolerância e a *dose-range* que vai ser necessária para as fases seguintes e para determinar as reações adversas expectáveis. Estes estudos incluem tipicamente tanto administração de doses únicas como de doses múltiplas¹³.

2.1.2. Farmacocinética

Caracterização do ADME, isto é absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Estas características são avaliadas aquando dos estudos de eficácia, segurança e tolerância.

O estudo da farmacocinética importa para avaliar a *clearance* do fármaco e prever possíveis acumulações do mesmo, ou dos seus metabolitos e ainda de possíveis interações. Aqui pode-se avaliar ainda o efeito dos alimentos na biodisponibilidade do mesmo¹³.

2.1.3. Avaliação da farmacodinamia

Os dados da farmacodinamia podem fornecer estimativas da atividade e potencial eficácia, sendo estes dados importantes para a dosagem e regime de doses em estudos posteriores¹³.

2.1.4. Estimativa da atividade do medicamento

Apropriado nos casos em que a atividade do fármaco é facilmente medida quando a duração da exposição é curta em doentes¹³.

2.2. **Fase II (Terapia exploratória)**

A Fase II inicia-se com estudos cujo objetivo é explorar a eficácia terapêutica em doentes. Estudos nesta fase são conduzidos num grupo de doentes cujos critérios de inclusão são bastante estreitos, resultando numa amostra homogénea¹⁴.

Envolve cerca de 100 a 600 participantes e são estudos razoavelmente curtos que normalmente duram vários meses a dois anos¹⁵.

Um dos principais objetivos desta fase é determinar o regime de doses ou posologia para a fase seguinte de estudos. Outros objetivos podem incluir a avaliação de potenciais *endpoints* do estudo, esquemas terapêuticos (incluindo a medicação concomitante) e populações-alvo (por exemplo doença ligeira vs doença severa) para um estudo mais

aprofundado na Fase II ou III¹³. Passa também por avaliar a dose-resposta, nunca esquecendo a eficácia e a segurança do medicamento experimental¹³.

É nesta Fase que ocorre um grande declínio na quantidade de substâncias que segue para o patamar seguinte, sendo que apenas um terço avança para a Fase III¹⁵.

2.3. Fase III (Terapêutica confirmatória)

A Fase III tem como principal objetivo demonstrar ou confirmar o benefício terapêutico¹⁵.

Depois de medicamento demonstrar ser, até agora, eficaz, deve ser comparado aos tratamentos padrões atuais para a doença relevante, ou com placebo caso não haja outra terapia para a patologia. Neste caso costumam ser estudos grandes envolvendo um número substancial de participantes. Os estudos Fase III, idealmente EC Controlados e Randomizados (RCT) principais, envolvem normalmente 1000 a 5000 participantes¹⁴. Esta Fase chega a alcançar os dois anos de duração, chegando na maioria das vezes a ultrapassá-los¹⁵.

Nesta altura da IC pretende-se confirmar a evidência demonstrada na Fase II, ou seja, que um fármaco é seguro e eficaz para a indicação pretendida e para uma população específica, sem nunca descuidar a significância estatística¹⁴.

Estes estudos servem também como suporte para uma aprovação para o mercado já que tem uma amostra significativa da população. Exploram mais a fundo a relação dose-resposta num universo de doentes mais alargado, e não tão restrito como na Fase de ensaio anterior, em diferentes estádios da doença e em combinação com outros medicamentos (medicação concomitante). Nesta Fase ainda se tiram conclusões sobre a exposição do medicamento durante períodos alargados¹³.

Cerca de 70 a 90% dos fármacos de Fase III completam esta Fase final com sucesso¹⁵.

2.4. Fase IV (Uso terapêutico)

A Fase IV começa com a obtenção de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), ou seja da sua aprovação no mercado. Estes estudos pretendem ir além da demonstração prévia da segurança, eficácia e dose definida⁷.

Estudos na Fase IV são relativos à indicação para a qual o medicamento foi aprovado (não incluindo, claro, utilizações *off-label*). Não são necessários para a entrada do fármaco no mercado mas são importantes para a otimização do seu uso¹⁵.

São estudos comumente realizados que incluem informação adicional de interações medicamentosas, dose-resposta ou de segurança e estudos destinados a apoiar o uso sob a indicação aprovada, como por exemplo, estudos de mortalidade/morbidade e estudos epidemiológicos¹³.

2.5. Fase Zero

Mais recentemente foi introduzido um conceito de estudos de Fase Zero, em que as dosagens são subterapêuticas (menos de 1% da dose ativa farmacológica), sendo denominados como estudos exploratórios. Estes precedem a Fase I de EC.

As dosagens mínimas, não tóxicas servem apenas para investigar como o corpo reage ao medicamento, como este se comporta no organismo humano, e a sua eficácia em baixa dosagem. O objetivo não é avaliar a dosagem para fins terapêuticos mas para observar se existe algum tipo de efeito tóxico.

Se este estudo tiver avaliação positiva, então pode-se prosseguir para estudos da fase seguinte, ou se o composto não se mostrar benéfico nesta fase, pode-se terminar nesta Fase o estudo, evitando ensaios mais morosos e dispendiosos que muito provavelmente não teriam sucesso¹⁴¹⁶.

3. Ensaio Clínicos em Oncologia: conceitos e considerações gerais

A IC está na origem do desenvolvimento da ciência e do conhecimento na área da saúde, e pretende explorar se uma estratégia médica, terapêutica ou um dispositivo é seguro e eficaz em humanos¹⁵.

Em 2012, em Portugal, quase 12 mil pessoas estavam envolvidas em EC. Em território nacional, segundo a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) nesse ano estariam autorizados para realização 361 ensaios, com um “número previsto” de 11943 participantes, segundo dados da altura da publicação¹⁷.

Grande parte dos pedidos diziam respeito a ensaios com substâncias para Medicamentos Oncológicos (Antineoplásicos e Imunomoduladores), Anti-infecciosos e para o Sistema Nervoso Central¹⁸, áreas que representam, em conjunto, mais de metade do número de ensaios autorizados¹. Estes pedidos derivam sobretudo da IF, sendo exemplo 2014 em que cerca de 90% dos ensaios foram pedidos por esta. Os restantes 10% foram propostos por centros de investigação, como as Universidades¹⁸. Em 2015 as estatísticas foram semelhantes, enquanto que no primeiro trimestre de 2016 os pedidos académicos sobem para os 12%, sendo a percentagem restantes de ensaios comerciais, ou seja, promovidos pela Indústria¹⁹.

Área Terapêutica	2009	2010	2011	2012
Cardiologia	177	9	3	4
Dermatologia	1	3	0	1
Doenças infecciosas	11	8	14	12
Endocrinologia	4	10	2	6
Gastroenterologia	1	0	7	5
Oncologia	31	29	28	28
Pediatria	0	1	1	2
Pneumologia	3	3	3	6
Reumatologia	4	113	5	9
Sistema Nervoso	16	14	15	13
Urologia	0	1	1	3
Outras	12	9	21	13
	100	100	100	100

Tabela 1 - Ensaio autorizados por área terapêutica. Fonte: (1)

A Oncologia encabeça sempre a lista de pedidos, desde 2006, mas o seu peso tem vindo a crescer: de 32% em 2006, para 38% em 2010, 42% em 2013, 48% em 2014 ²⁰, 43% em 2015 e chegando aos 41% no primeiro trimestre deste ano¹⁹.

No primeiro trimestre deste ano, dos 34 ensaios que foram submetidos às entidades, 14 dos medicamentos experimentais tem como classificação ATC Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores¹⁹.

Dado que o número de cancros diagnosticados a nível mundial apresenta uma incidência crescente, o interesse a nível de saúde e do seu tratamento cresce em conformidade. Uma vez que se trata de uma patologia grave, que conseqüentemente acarreta elevadas conseqüências a nível da saúde como de estilo de vida e qualidade de vida para o doente afetado, há uma necessidade extrema de tratamentos mais eficazes e com melhor segurança para estes indivíduos²¹.

Tal como noutro tipo de tratamentos, são necessárias provas científicas sólidas que determinem a eficácia e a segurança dos fármacos estudados. A reclamação de eficácia de uma intervenção terapêutica - oncológica ou não - deve basear-se em estudos experimentais com metodologias rigorosas, permitindo o estabelecimento de uma associação causal entre exposição e resultado, definida por medidas de associação específicas. A metodologia cientificamente indicada para estes estudos são os RCT²¹.

3.1. A Participação num Ensaio Clínico

Se para um voluntário são existem vantagens na participação num EC, os doentes oncológicos ganham um interesse acrescido em participar, devendo-se principalmente à falta de existência de tratamentos e terapêuticas alternativas, mas também porque traz outro tipo de benefícios, sendo alguns deles:

- Acesso precoce a tratamentos avançados, uma vez que a participação em ensaios clínicos possibilita o acesso a novos medicamentos e terapêuticas antes de estes estarem disponíveis para comercialização, ou a beneficiar de um novo tratamento não disponível fora de um EC;
- O novo tratamento pode ser mais promissor que o anterior;
- Tem a oportunidade de ajudar outros com a condição e melhorar o tratamento para a mesma;

- A melhoria dos indicadores de saúde, ou seja, a melhoria dos fármacos garante tratamentos inovadores, mais eficazes e seguros;
- Melhoria da medicina assistencial devido à participação dos médicos investigadores em EC que contribui de forma significativa para a sua formação e desenvolvimento contínuo, bem como a assistência permanente dos doentes participantes por uma equipa multidisciplinar em saúde;
- Acesso a exames adicionais;
- Desenvolvimento científico, independentemente da taxa de insucesso associada ao desenvolvimento de novos medicamentos, as atividades de investigação desencadeiam frequentemente novas descobertas ou ramos de estudo, contribuindo para o desenvolvimento de novas moléculas e terapêuticas;
- Contribui para o desenvolvimento científico dos investigadores e para a criação de centros de excelência¹²²²³.

3.2. Diferenças e características de Ensaios Clínicos Oncológicos

Tratando-se de uma condição especial, esta tem também condições diferentes na sua participação e funcionamento.

Uma das particularidades deste tipo de ensaios é a duração dos estudos pré-clínicos, que tendem a ser mais curtos que o normal, já que a informação sobre toxicidade e teratogenicidade pode ser prescindida. A duração dos ensaios pré-clínicos tende a ser curta especialmente em casos urgentes em que não existe terapêutica alternativa, em que a nova molécula poderá ter relevância para doenças potencialmente fatais como é o caso do cancro²⁴.

Muitas vezes os doentes oncológicos, ou por falta de opções ou pelo estado avançado da doença entram em EC em Fase I (em cerca de 20% dos casos), sendo esta Fase, num caso normal reservada a voluntários saudáveis. Outra questão deve-se ao facto de alguns medicamentos serem demasiado tóxicos para serem administrados a pessoas saudáveis¹⁴.

Outra diferença para um EC não oncológico prende-se com o facto de em muitos EC o placebo ser usado como controlo, coisa que não acontece em ensaios oncológicos, onde existem problemas a nível ético no uso de substâncias que teoricamente não são dotadas de efeitos terapêuticos²⁵. Uma situação alternativa é a administração de um placebo em

conjunto com uma substância ativa (nunca sozinha), já existente que faça parte de uma terapêutica utilizada para a determinada patologia²⁶.

Outra diferença flagrante é nos estudos de Fase III, em que nos EC não oncológicos a dosagem do fármaco administrada ao doente é fixa, enquanto que nos ensaios oncológicos a dose administrada a cada voluntário pode ser variável conforme as indicações do médico. Um exemplo desta situação pode ser no caso de um doente em fase avançada, em que o médico aumenta a dosagem do fármaco para verificar se surte algum efeito benéfico para o doente²⁷.

De um ponto de vista mais económico, os medicamentos experimentais na área do cancro são tendencialmente mais caros que os de outras classificações ATC²⁸, uma vez que atuam de formas mais complexas, com mecanismos de ação diferentes e cuja produção exige outro tipo de equipamentos e tecnologia inovadora que muitos outros não necessitam. O preço destes medicamentos, sendo muito diferente também acaba por ter outros cuidados, exigindo profissionais especializados no seu manuseamento e administração.

Outra diferença reside no recrutamento para estes EC. Os EC têm, atualmente, uma conotação negativa, não só pelo próprio código de comunicação utilizado, segundo o qual os participantes são frequentemente designados de "cobaias", bem como pela perceção generalizada de que a IF gera elevadas taxas de rentabilidade¹. Por outro lado os motivos adjacentes a cada indivíduo pode levá-lo a rejeitar a proposta de participação num ensaio e a preferir continuar a terapia que tem vindo a usar.

Finalmente os critérios de elegibilidade, sendo mais restritos e específicos podem limitar a participação de sujeitos. Estes critérios são divididos em critérios de inclusão (como por exemplo estadio da doença e tipo histológico, tratamentos anteriores permitidos, *performance status*, faixa etária, sexo e intervalo aceitável de valores bioquímicos) e em critérios de exclusão (ou seja, terapias anteriores realizadas que não sejam permitidas, tratamentos e medicamentos a ser interrompidos, e condições médicas pré-existentes). Os critérios de elegibilidade são usados como uma ferramenta de triagem, que também devem fornecer explicações detalhadas de pré-requisitos de elegibilidade para a participação¹.

4. Avaliação do Sucesso de um Ensaio Clínico

Um dos componentes metodológicos mais importantes nos RCT oncológicos é a seleção e interpretação dos indicadores de eficácia e segurança²¹.

Os objetivos dos RCT são, como já abordado anteriormente, definir benefícios e riscos terapêuticos através de comparações de intervenções. Isto consegue-se com avaliações das respostas de indicadores/resultados (*outcomes* ou *endpoints*) através dos quais os grupos são comparados²¹.

Os *endpoints*, para serem válidos têm que ser: interpretáveis e mensuráveis, sensíveis ao objetivo do estudo, e clinicamente relevantes¹⁴.

Os *outcomes* podem classificar-se como primários e secundários. Os mais importantes são os primários, que são pré-especificados pela sua importância para os intervenientes envolvidos (doentes, médicos, investigadores, promotores, etc.), assim como para o cálculo da amostra²¹.

A maior parte dos indicadores clínicos nos EC oncológicos Fases II/III estão bem definidos e têm sido universalmente utilizados como marcadores de eficácia e segurança²¹.

Na Tabela 2 estão descritos os *outcomes* mais frequentemente utilizados, que são: Sobrevivência Global (OS), Sobrevivência Livre de Progressão/Doença (PFS/DFS), Toxicidade, Qualidade de Vida (QoL) e Taxa Objetiva de Resposta Tumoral (ORR), sendo discutidos cada um individualmente na Tabela 2²¹.

A seleção de indicadores em EC oncológicos reveste-se de especial importância, uma vez que indicadores pouco precisos ou subjetivos podem induzir interpretações enviesadas ou inconsistentes da parte dos investigadores, o que pode colocar em causa os resultados dos estudos. Esta situação pode ser uma causa de insucesso nos EC, uma vez que um *endpoint* mal escolhido pode resultar num desfecho desfavorável ou uma avaliação incorreta de estatísticas. Por outro lado, indicadores clínicos precisos mas pouco apropriados para a patologia sob estudo podem fornecer comparações que de facto são incorrectas¹.

4.1. *Endpoints* para Ensaios de Fase I

As terapias normais contra o cancro têm sido concebidas para funcionar como citotóxicas, ou agentes de morte celular. O pressuposto fundamental sobre a atividade

relacionada com a dose de tais agentes é que à medida que a dose aumenta, há redução do tamanho do tumor, o que deve traduzir-se no aumento do benefício clínico¹.

Partindo deste pressuposto, tanto a toxicidade e os benefícios clínicos do agente em estudo vão aumentar com o aumento da dose, e um dos *outcomes* típicos (e apropriados) de um ensaio de Fase I será encontrar a dose mais elevada com toxicidade “aceitável”, e que tem a maior probabilidade de ser eficaz em testes subsequentes²⁹.

Neste contexto, o objetivo típico para a Fase I de EC tem sido a de determinar a Dose Máxima Tolerada (MTD), que tem sido tradicionalmente definida como a dose mais elevada de um medicamento que não origina efeitos secundários inaceitáveis, determinada de acordo com procedimentos e avaliações previamente definidas no protocolo do EC³⁰. O uso de toxicidade como um ponto final e, assim, definir o MTD como um *endpoint* principal de um ensaio de Fase I é apelativo. Este ponto final é clinicamente relevante, é fácil de observar, fácil de explicar, tem lógica intuitiva clara e precedente histórico considerável. No entanto, particularmente com agentes mais recentes, como discutido abaixo, o uso de toxicidade como o *endpoint* primário coloca desafios cada vez maiores em ensaios clínicos modernos²⁹.

4.2. Endpoints para Ensaios de Fase II e Fase III

A Fase II e Fase III de EC, em oposição à Fase I de ensaios, são concebidas para obter uma determinação preliminar (Fase II) ou definitiva (Fase III) da eficácia de um novo agente. Como tal, os *endpoints* para esses ensaios tendem a ser de natureza clínica, desenhados para avaliar o impacto de uma terapia em fenómenos relevantes para o doente¹.

Os quatro *endpoints* mais frequentemente utilizados na Fase II e Fase III de ensaios oncológicos são a Taxa Objetiva de Resposta Tumoral (ORR), Sobrevida Livre de Progressão (PFS)/Sobrevida Livre de Doença (DFS), Sobrevivência Global (OS), e Qualidade de Vida (QoL). Geralmente, a ORR é o *endpoint* mais comum para ensaios de Fase II, e a OS para os ensaios de Fase III. No entanto, nos últimos 5 a 10 anos, tanto PFS/DFS e OS têm sido utilizados cada vez mais como um *endpoint* na configuração de Fase II¹.

Indicador	Definição	Vantagens	Desvantagens
Sobrevivência Global (Overall Survival – OS)	O tempo entre a inclusão/registo no estudo e a morte (por qualquer causa)	<ul style="list-style-type: none"> • Resultado muito relevante • Fácil determinação • Precisão • Menos influenciado pelo viés dos investigadores • Baixo custo, não necessitando de testes específicos para sua deteção 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de estudos de grandes dimensões • Inclusão de mortes não oncológicas • Influenciado por tratamento • Cruzado e sequencial (pode ser insensível a uma terapia inovadora em <i>crossover</i>, por ex.) • Abandono de doentes do RCT
Sobrevivência Livre de Progressão (Progression Free Survival – PFS) na doença avançada / Sobrevivência Livre de Doença (Disease-Free/ Relapse Free Survival – DFS)	O intervalo entre o início da terapêutica e o agravamento da doença ou a morte do doente por qualquer causa	<ul style="list-style-type: none"> • Menor dimensão amostral • Menor tempo de seguimento (<i>followup</i>) • Medição de doença estável • • Ausência de efeito dos tratamentos subsequentes 	<ul style="list-style-type: none"> • O tempo de progressão não pode ser conhecido com exatidão • Necessidade de utilização de imagiologia para a sua correta definição • Habitual ausência de relação entre os resultados imagiológicos e o prognóstico do doente • Ausência de validação em todos os contextos • Variação na definição de estudo para estudo
Toxicidade	Taxa de efeitos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Definição do perfil de benefício/risco da terapêutica 	<ul style="list-style-type: none"> • Por vezes os doentes não reportam com precisão os efeitos adversos • • Por vezes, difícil estabelecimento de causa-efeito
Qualidade de vida (Quality of Life – QoL), Sintomas Reportados pelos Doentes	<i>Outcome</i> auto-reportado pelos doentes utilizando escalas de bem-estar, de presença de efeitos adversos e de toxicidade das terapêuticas	<ul style="list-style-type: none"> • Perspetiva direta dos doentes sobre o benefício clínico 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Reporting</i> por vezes incompleto • Pequenos sintomas e sinais de difícil avaliação • Poucos instrumentos validados
Taxa objetiva de resposta tumoral (Objective Response Rate – ORR)	Proporção de respondedores (parciais ou completos) da amostra global	<p>Não é uma medida direta de eficácia</p> <p>Só um pequeno grupo de doentes beneficia</p> <p>Não considerado pela EMA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Definição precisa por vezes difícil • Impossibilidade de medição imagiológica de certos tumores • Intervalos de avaliação não normalizados

Tabela 2 - *Outcomes* principais em Ensaios Clínicos Oncológicos. Fonte: (21)

5. Ensaio Clínicos em Portugal

Em Portugal observou-se um declínio na área dos EC mas os resultados a partir de 2013, indicam um aumento do número de ensaios clínicos autorizados em Portugal, em 14%, revertendo a tendência de diminuição registada em anos anteriores¹.

5.1. Situação atual

Também em 2013 a APIFARMA tentou averiguar e analisar os desafios e os constrangimentos que se colocam em Portugal nesta área e, ao mesmo tempo, identificar caminhos e soluções que contribuam para o desenvolvimento da I&D, aumentar o número de EC e melhorar a competitividade e investimento num contexto internacional¹⁷.

Apesar do contributo positivo, entre 2006 e 2012 notou-se uma diminuição continuada da atividade de EC em Portugal, com -33% no número de EC autorizados a nível nacional. Acresce, ainda, que a taxa de EC por milhão de habitantes encontra-se entre as mais baixas da Europa Ocidental¹⁷.

Segundo o estudo, esta tendência dificilmente poderá ser contrariada caso não se inverta a falta de competitividade de Portugal ao nível da captação de novos ensaios. Para tal, contribuem a complexidade e sobretudo a morosidade dos processos de aprovação, existindo casos em que o processo global pode chegar a demorar entre seis a oito meses¹.

Embora se reconheça a necessidade de impor medidas de retração da despesa pública, as sucessivas reduções de preços nos medicamentos de referência, impostas muitas vezes de forma unilateral, constituem, naturalmente, um fator que desincentiva a captação de investimento para a investigação e comercialização de novos medicamentos¹⁷.

5.2. Benefícios da Investigação Clínica

Entre alguns dos benefícios que a IC traz tanto para Portugal, como para os doentes e as instituições que os albergam destaca-se o facto de ser uma área para a melhoria contínua da qualidade, que cria condições para o acesso dos doentes a medicamentos e tratamentos experimentais, que de outra forma não seriam acessíveis. Estimula ainda a criação de centros de excelência, promove o conhecimento, e projeta Portugal para a primeira linha do desenvolvimento tecnológico¹⁷.

Neste sentido, as unidades de IC a nível nacional devem ter como principais objetivos atrair os melhores EC mundiais, apoiar na sua execução, zelar pelo cumprimento dos

respetivos protocolos e procedimentos, promovendo um envolvimento do maior número possível de profissionais da instituição¹⁷.

A nível económico a atividade de EC possui um efeito multiplicador na economia significativo, estimando-se que tenha representado em 2012 cerca de 76 milhões de euros de impacto no Valor Acrescentado Bruto e gerado cerca de 1.000 postos de trabalho directos¹⁷.

Por outro lado, a IC produz também ganhos financeiros necessários à sustentabilidade dos Serviços de Saúde e há redução da despesa pública uma vez que os tratamentos são financiados pelos promotores do EC e substitui o tratamento prescrito e suportado pelo SNS¹.

5.3. Dificuldades encontradas na realização de Ensaios Clínicos

Se, por um lado, até 2013, Portugal assistiu à diminuição do número de ensaios realizados a nível nacional, por outro lado assiste-se ainda a uma dificuldade no recrutamento de doentes, barreira ainda mais notória quando envolve EC oncológicos. Outra limitação está associada à inexistência de canais de referenciação identificados ao nível da medicina geral e familiar, leva ao desconhecimento geral de todos os intervenientes de quais os EC em curso, criando-se assim barreiras ao recrutamento de doentes¹.

Noutra vertente, os enquadramentos regulamentares desfavoráveis e demasiado burocratizados, como no caso de Portugal, são fatores determinantes para essa deslocalização¹.

Um exemplo dessas condições burocráticas desfavoráveis pode se referir, por exemplo, aos prazos de aprovação dos EC, identificados no estudo da APIFARMA como demasiado morosos, apesar de se notar algumas alterações, pelo menos no que diz ao tempo que a CEIC demora a emitir a aprovação. O tempo médio em dias para emissão de parecer pela CEIC para o “pedido de parecer dos ensaios” foi de 59,7 dias em 2011 e de 42,3 dias em 2012. O tempo médio em dias para emissão de parecer pela CEIC para o “pedido de parecer de alteração substancial” foi de 34,4 dias em 2011 e 30,1 dias em 2012¹⁷.

Outra dificuldade encontrada é a dificuldade na publicitação de EC e na restrição à sua divulgação, uma vez que não existe quadro legal para a divulgação destes, ou seja, não está definida legislação específica para a divulgação pública de EC, aplicando-se o enquadramento

legal da publicidade de medicamentos, o qual é bastante restritivo, para além de não ter nenhuma especificidade para os EC¹.

5.4. Soluções e implementações a fazer

O caminho a percorrer é claro: para haver mais EC da iniciativa da Indústria é necessária a realização de mais EC da iniciativa do investigador. Estes últimos podem ser realizados com fundos para patrocinar a investigação, e o apoio de CRO académicas, sem fins lucrativos, que permitam garantir as condições técnicas adequadas e necessárias à realização de EC com todo o rigor científico e que deem visibilidade internacional à Investigação Científica feita em Portugal. Além destas iniciativas, a pontuação da progressão da carreira médica está também a ser pensada¹⁷.

A elaboração de um conjunto de propostas de atuação para ultrapassar os constrangimentos identificados ao desenvolvimento da atividade em Portugal. De entre as iniciativas propostas destacam-se¹⁷:

- Definição de um plano estratégico para o sector;
- A revisão da legislação atual sobre o processo de aprovação de EC;
- Criação de legislação específica para a divulgação de EC;
- Criação de estruturas de gestão dedicadas à IC;
- Criação das condições necessárias à realização de ensaios nos centros de saúde;
- Revisão da componente de investigação na carreira e no horário de trabalho.

A nível de recrutamento é importante, com a ajuda de Associações de Doentes, promover ações de sensibilização de doentes que aumentem o conhecimento destes sobre os processos de IC, nomeadamente em relação aos EC, contribuindo assim para o aumento do recrutamento. Neste contexto defende-se a importância de se capacitarem os voluntários no acompanhamento do seu processo terapêutico (“*empowerment*”). É importante frisar que a saúde deve ser orientada para o interesse do doente e ter o doente como objetivo final¹⁷.

Para a realização de EC cada vez melhores, é necessário investimento que pode e dever ser capitalizado na dotação de infra-estruturas e recursos dedicados à investigação, de maneira a que as atividades sejam realizadas com o rigor e a excelência desejados, além da promoção da educação sobre metodologias de investigação¹⁷.

6. Alguns casos de Sucesso e de Insucesso de Ensaios Clínicos em Portugal

Os EC, dependendo da Fase em que se encontram podem ser realizados num único centro de ensaios, ou mais comumente em vários centros (ensaio multicêntrico). Sendo este trabalho mais focado nos ensaios oncológicos é de verificar que, regra geral, os ensaios são multicêntricos uma vez que a patologia é bastante específica, não havendo vários doentes na mesma situação num só centro clínico, ou pelo simples facto de ser bastante difícil de recrutar doentes.

Desta forma abaixo cito alguns casos de sucesso e de insucesso nesta área em ensaios realizados em Portugal, de modo a poder ter uma pequena perspetiva do que se faz no nosso país.

6.1. Caso I - Sucesso³¹

Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.

Um estudo internacional Fase III foi realizado para avaliar o potencial do regorafenib, inibidor de multikinase em doentes onde não existem opções de tratamento disponíveis para tratamento de cancro colo-rectal metastático que progride após serem utilizadas todas as terapias padrão aprovadas, mas onde muitos doentes apresentam condições para serem candidatos à terapia adicional.

Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber 160 mg de regorafenib ou placebo por via oral uma vez por dia durante 3 semanas de cada ciclo de 4 semanas até que a progressão da doença, morte, efeitos tóxicos inaceitáveis, retirada do consentimento pelo doente, ou decisão do médico em suspender o tratamento. O *crossover* entre os grupos de tratamento não foi permitido e todos os doentes receberam o melhor cuidado de suporte, excluindo outros agentes anti-tumorais ou quimioterapia antineoplásica, terapia hormonal ou imunoterapia.

O tratamento seria interrompido permanentemente caso o efeito tóxico não desaparecesse após uma interrupção de quatro semanas ou após a redução da dose.

O *endpoint* primário foi a OS, conceito já abordado. Os *endpoints* secundários foram a PFS, ORR, Taxa de Controlo de Doença (definida como proporção de doentes com uma resposta completa ou parcial ou ainda com doença estável, e segurança. A Resposta Tumoral

e Progressão da doença foram avaliadas pelos investigadores através de radiografias a cada 8 semanas pelos critérios RECIST.

A duração da resposta e doença estável foi avaliada como um *endpoint* terciário, assim como da QoL e *health utility values*, que foram medidos por questionário de estado geral de saúde e qualidade de vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Cancro (EORTC) e o índice EuroQol de cinco dimensões (EQ-5D) e uma escala analógica visual.

Os efeitos adversos foram medidos por uma escala americana do *National Cancer Institute*.

O estudo mostra que a adição de regorafenib aos melhores cuidados de suporte aumenta a OS, em comparação com a administração de apenas melhores cuidados de suporte, em doentes com cancro colo-rectal metastático que receberam todas as terapias convencionais aprovadas. Embora a diferença na OS mediana fosse de uns modestos 1,4 meses, e há uma redução de 23% no risco de morte durante o curso do estudo nesta população de pacientes com prognóstico pobre e uma necessidade clínica não satisfeita.

Outras medidas de eficácia, como PFS e taxa de controlo da doença também foram melhorados no grupo regorafenib, resultados que suportam a robustez dos dados de eficácia. O principal efeito da regorafenib no cancro colo-rectal metastático parece ser a estabilização da doença, ao invés de redução do tumor, já que alguns dos doentes que receberam regorafenib alcançaram uma ORR, ainda 41% dos doentes tiveram a doença estável como o seu melhor indicador.

O sucesso do estudo pode ser ainda verificado pela presença desta substância no mercado sob o nome de marca Stivarga[®], também disponível em Portugal.

6.2. Caso II - Insucesso³²³³

A farmacêutica Roche anunciou que o seu medicamento Gazyvaro[®], já autorizado para o tratamento de vários cancros hematológicos, não atingiu o *endpoint* primário num estudo de Fase III, realizado em 1418 doentes. O medicamento não satisfaz o critério de avaliação primária, uma redução significativa do risco de agravamento da doença ou de morte das pessoas com o linfoma difuso de grandes células B não previamente tratadas.

O Gazyvaro[®] é um anticorpo monoclonal concebido para se ligar a uma proteína expressa nalgumas células B e foi aprovado em 70 países, entre os quais Portugal, para o tratamento da leucemia linfocítica crónica.

O medicamento recebeu a autorização das autoridades de saúde norte-americanas em fevereiro último para o tratamento do linfoma folicular, e em seguida da Comissão Europeia em junho para terapias ligadas à mesma doença.

O estudo teve como objetivo avaliar o medicamento em associação com uma quimioterapia por comparação com outro medicamento da Roche, o MabThera[®], um dos anti-cancerígenos mais utilizados, também em associação com quimioterapias.

O linfoma difuso de grandes células B é o tipo de linfoma não-Hodkin mais frequente, representando um caso em cada três. Todos os anos, esta doença é diagnosticada em cerca de 123 mil pessoas em todo o mundo.

6.3. Caso III - Sucesso³⁴

Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum- Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open- Label Randomized Phase III Trial.

O intervalo livre do tratamento com platina é um forte indicador de sucesso no tratamento de cancro do ovário recorrente. Doentes com recidiva em 6 meses após a terapia com platina são classificados como portadores de cancro resistente à platina.

Na situação de cancro resistente à platina, os agentes utilizados em monoterapia são doxorubicina lipossomal peguilada (PLD), paclitaxel, e topotecano.

Uma nova abordagem é combinar quimioterapia com agente único com terapias biológicas. O bevacizumab, anticorpo monoclonal, é ativo no cancro do ovário resistente a platina, tanto como monoterapia como combinado com quimioterapia

O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS), determinado pelos critérios RECIST. Os *endpoints* secundários incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR), também de acordo com RECIST, OS, a segurança, tolerabilidade e QoL.

As doentes elegíveis tinham que ter confirmação histológica de cancro epitelial do ovário, trompa de Falópio, ou cancro peritoneal primário (mensurável por RECIST) que tinham progredido no prazo de 6 meses após a conclusão de quatro ou mais ciclos de terapia à base de platina. Os critérios de inclusão eram: idade igual ou superior a 18 anos,

performance status ECOG igual ou superior a 2, e função do fígado, renal e medula óssea com atividade adequada. As doentes que já tinham recebido mais que dois regimes anticancerígenos ou que tinham a doença refratária (progressão durante a terapêutica anterior contendo platina) não eram elegíveis, bem como os doentes com histórico de obstrução intestinal relacionada com a doença subjacente, um histórico de fístula abdominal, perfuração GI ou abscesso intra-abdominal, ou sintomas clínicos de obstrução intestinal, entre outros critérios.

Após selecionarem a quimioterapia (doxorrubicina lipossomal peguilada, e semanalmente paclitaxel, ou topotecano), os investigadores distribuíram aleatoriamente as doentes para o grupo em que ia ser administrada quimioterapia como agente único ou com bevacizumab (10 mg/kg a cada 2 semanas ou 15 mg/kg a cada 3 semanas), até à progressão, toxicidade inaceitável, ou retirada do consentimento informado. *Crossover* com o agente único bevacizumab foi permitido após a progressão da doença apenas com quimioterapia.

O estudo cumpriu o seu objetivo primário, demonstrando uma melhoria significativa da PFS com a adição de bevacizumab à quimioterapia. A PFS mediana foi de 3,4 meses para a quimioterapia *versus* 6,7 meses com bevacizumab e quimioterapia. A ORR pelos critérios RECIST foi 11,8% *versus* 27.3%, respectivamente.

6.4. Caso IV - Sucesso³⁵

A redaporfin é uma substância que surgiu de uma parceria entre a Universidade de Coimbra e a Bluepharma, que após aprovação pelas autoridades competentes, iniciou um EC como um novo medicamento com elevado potencial no tratamento de diversos tipos de cancro. O primeiro que será investigado é o cancro da cabeça e pescoço.

Este novo medicamento tem o nome de código LUZII e é o primeiro medicamento oncológico português a atingir a fase de ensaios clínicos.

Os testes realizados nos modelos animais serviram de base para a arquitetura dos ensaios clínicos que a Luzitin SA está a realizar desde 2014, em Portugal um ensaio clínico de Fase I/II com doentes de cancro avançado da cabeça e pescoço. O mais notável destes é que os investigadores previram com rigor quando, com que doses e em que circunstâncias obtidos os efeitos terapêuticos no doente, previsões (raras quando se transpõe a dosagem nos animais para humanos) confirmadas nos ensaios clínicos.

7. Conclusão

Os EC são uma atividade que tem oportunidade de prosperar em Portugal.

Para isto é necessário reconhecer que tem que haver lugar para a criação de condições atrativas para a captação de EC para Portugal. Esta exige, em primeiro lugar, uma visão convergente entre os diversos *stakeholders* e de um plano estratégico para o sector¹⁷.

A imagem seguinte retracta os cenários possíveis com base nas iniciativas propostas acima. O estudo contudo refere-se a dados até 2015, mas descreve com acuidade o aumento do número de EC aprovados caso sejam implementadas as propostas¹.

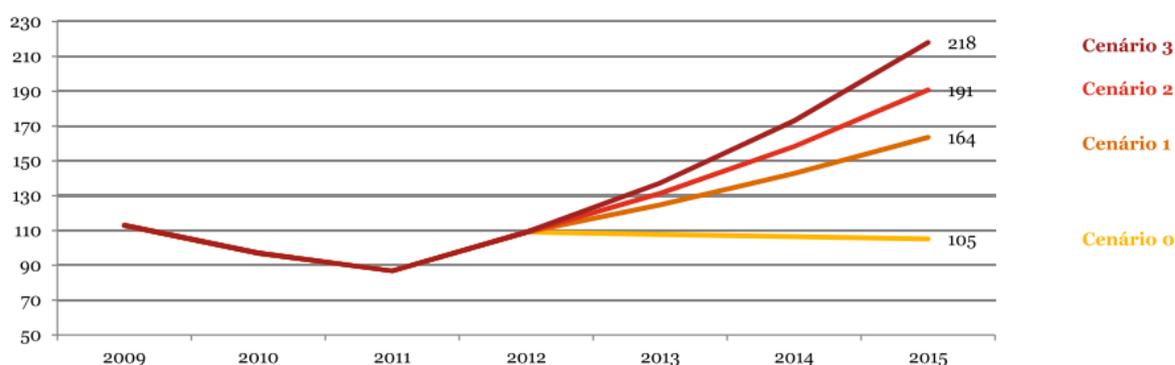


Figura 2 - Evolução nos ensaios autorizados (#). Fonte: (1)

Os cenários definidos foram¹:

Cenário 0: Manutenção da situação atual. Assume-se que não vão ser implementadas quaisquer medidas que minimizem as barreiras ao desenvolvimento da atividade nos EC;

Cenário 1: Revisão da legislação em vigor. Considera-se a implementação das iniciativas propostas ao nível da regulamentação e legislação;

Cenário 2: Revisão da legislação em vigor e implementação de estruturas dedicadas;

Cenário 3: Implementação de todas as iniciativas propostas¹.

Analisando o gráfico e os cenários propostos pode-se verificar um aumento de cerca de 100% no número de ensaios autorizados em comparação com a manutenção da conjuntura atual.

Em suma, um maior investimento em novas moléculas e novos ensaios irão com certeza produzir um maior número de novos medicamentos numa área onde a necessidade

é mandatória. Além de uma melhoria no sistema de saúde a nível de prestação de cuidados à população que padece de cancro ou de outras doenças, também irá melhorar a perspetiva económica para o sector já que se trata de uma atividade com retorno económico.

Contudo, para além da importância financeira, a investigação em saúde deve ser em primeiro lugar orientada para o interesse do doente e ter o doente como objetivo final.

8. Bibliografia

1. **Ensaio Clínicos em Portugal** - . [Lisboa] : PwC, 2013
2. **Cancro é a doença que mais preocupa os portugueses** - [Em linha], atual. 2015. [Consult. 29 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.gfk.com/pt/insights/press-release/cancro-e-a-doenca-que-mais-preocupa-os-portugueses/>>.
3. BASTOS, J. P. - **Cancro nunca matou tanto em Portugal** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 27 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://expresso.sapo.pt/sociedade/cancro-nunca-matou-tanto-em-portugal=f888429>>.
4. PORTUGAL. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Portugal: Doenças Oncológicas em Números - 2015**. Lisboa : DGS, 2016
5. Lei n.º21/2014 de 16 de Abril - **D. R. I Série**. 75 (2014) 2450–2465.
6. HUGHES, J. P. *et al.* - Principles of early drug discovery. **British Journal of Pharmacology**. 162:6 (2011) 1239–1249.
7. GONÇALVES, J. A. - **O circuito do medicamento: da molécula à farmácia**. Porto : Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde, 2011
8. INFARMED I. P. - **Avaliação Pré-Clínica** [Em linha] [Consult. 26 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_TECNICO_CIENTIFICA/AVALIACAO_PRE_CLINICA>.
9. GRÜNENTHAL PORTUGAL, S. A. - **Ensaio pré-clínicos: prova da segurança** [Em linha] [Consult. 25 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.grunenthal.pt/grt-web/Grunenthal_Portugal/Investigacao_e_Desenvolvimento/Da_Investigacao_ao_Produto/Ensaio_pre-clinicos/pt_PT/191000117.jsp>.
10. **Estudos da utilização de medicamentos: ensaios pré-clínicos** - [Em linha] [Consult. 20 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.portaleducacao.com.br/farmacia/artigos/34366/estudos-da-utilizacao-de-medicamentos-ensaios-pre-clinicos>>.
11. LAVANDEIRA, F. M. - **Ensaio toxicológicos pré-clínicos na avaliação da segurança de novos fármacos**. Porto : Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde, 2014
12. **TRAC Services Drug Development Process** - [Em linha] [Consult. 30 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.tracservices.co.uk/regulatory/trac-services-drug-development-process/>>.
13. ICH EXPERT WORKING GROUP - **General Considerations for Clinical Trials: E8**. [S.l.] : ICH, 1997

14. KARLBERG, J. P.; SPEERS, M. A. (EDS.) - **Revisão de estudos clínicos: um guia para o comitê de ética.** Hong Kong : [s.n.]. ISBN 9789881904119.
15. MEDEIROS, A. - **Ensaio clínico em Portugal e no contexto europeu.** Lisboa : Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias - Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, 2013
16. ICH EXPERT WORKING GROUP - **Guidance on non clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals: M3(R2).** [S.l.] : ICH, 2009
17. APIFARMA - **Investigação clínica em Portugal: desafios e constrangimentos.** [Lisboa] : Apifarma, 2013
18. SERAFIM, Ana - **Ensaio clínico em Portugal envolvem quase 12 mil participantes** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 16 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.jornaldenegocios.pt/empresas/detalhe/ensaio_clinico_em_portugal_envolvem_quase_12_mil_participantes.html>
19. INFARMED I.P. - **Evolução Anual 2005 - 2016.** [Lisboa] : INFARMED I. P., 2016
20. BORJA-SANTOS, Romana - **Área do cancro concentra metade dos ensaios clínicos em Portugal** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 16 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.publico.pt/sociedade/noticia/area-do-cancro-concentra-metade-dos-ensaio-clinico-em-portugal-1705082>
21. VAZ-CARNEIRO, A. *et al.* - Indicadores (outcomes) primários e secundários em ensaios clínicos oncológicos: definição e usos. **Revista Científica da Ordem dos Médicos.** 27:4 (2014) 498–502.
22. **Ensaio Clínico** - [Em linha] [Consult. 16 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://laco.pt/cancro-mama/tratamento/ensaio-cl%C3%ADnicos>.
23. NOVARTIS - **Clinical trials benefits & risks** [Em linha] [Consult. 16 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/benefits.nov>
24. ICH EXPERT WORKING GROUP - **Non-clinical evaluation for anti-cancer pharmaceuticals - S9.** [S.l.] : ICH, 2009
25. **Understanding clinical trials** - . Basel : F. Hoffmann-La Roche Ltd, 1994
26. **Clinical trials: what you need to know** - . [S.l.] : American Cancer Society, 2016
27. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. ONCOLOGY WORKING PARTY - **Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.** London : EMA, 2012
28. **Saúde: despesas com medicamentos para o cancro disparam em 2015** - [Em linha], atual. 2016. [Consult. 21 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.dn.pt/portugal/interior/despesas-com-medicamentos-para-o-

cancro-disparam-em-2015-5033265.html>

29. KELLY, W. K.; HALABI, S. - **Oncology clinical trials: successful design, conduct and analysis**. New York : Demos Medical, 2010. ISBN 978-1-933864-38-9.

30. **Glossário** - [Em linha] [Consult. 19 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos/glossario-ensaios-clinicos/>>

31. BAYER - Stivarga 40 mg comprimidos revestidos por película. [s.d.] 44.

32. **Roche anuncia fracasso de medicamento anti-cancerígeno Gazyvaro** - [Em linha], atual. 2016. [Consult. 30 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://economico.sapo.pt/noticias/roche-anuncia-fracasso-de-medicamento-anticancerigeno-gazyvaro_254828.html>

33. **Farmacêutica fracassa no desenvolvimento de medicamento promissor contra cancro** - [Em linha], atual. 2016. [Consult. 30 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://lifestyle.sapo.pt/saude/noticias-saude/artigos/farmaceutica-fracassa-no-desenvolvimento-de-medicamento-promissor-contra-cancro?pagina=2>>

34. PUJADE-LAURINE, E. *et al.* - Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. **Journal of Clinical Oncology**. 32:13 (2014) 1302–1308.

35. **Molécula patenteada pela UC para terapia inovadora no tratamento de vários tipos de cancro revela a eficácia desejada** - [Em linha], atual. 2015. [Consult. 30 ago. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://noticias.uc.pt/universo-uc/molecula-patenteada-pela-uc-para-terapia-inovadora-no-tratamento-de-varios-tipos-de-cancro-revela-a-eficacia-desejada/>>