

# Incorporação de Novos Medicamentos para Câncer no Brasil

Prof. Dr. Paulo M. Hoff

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)  
Centro de Oncologia Hospital Sírio Libanês  
Rede Hebe Camargo de Combate ao Câncer  
American Society of Clinical Oncology

# Potenciais Conflitos de Interesse

---



- Suporte para Pesquisa (Institucional):
  - CNPq, FAPESP, Roche, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, Novartis
- Não recebo nenhum honorário ou pagamento pessoal de indústrias farmacêuticas

# Tratamento do Câncer

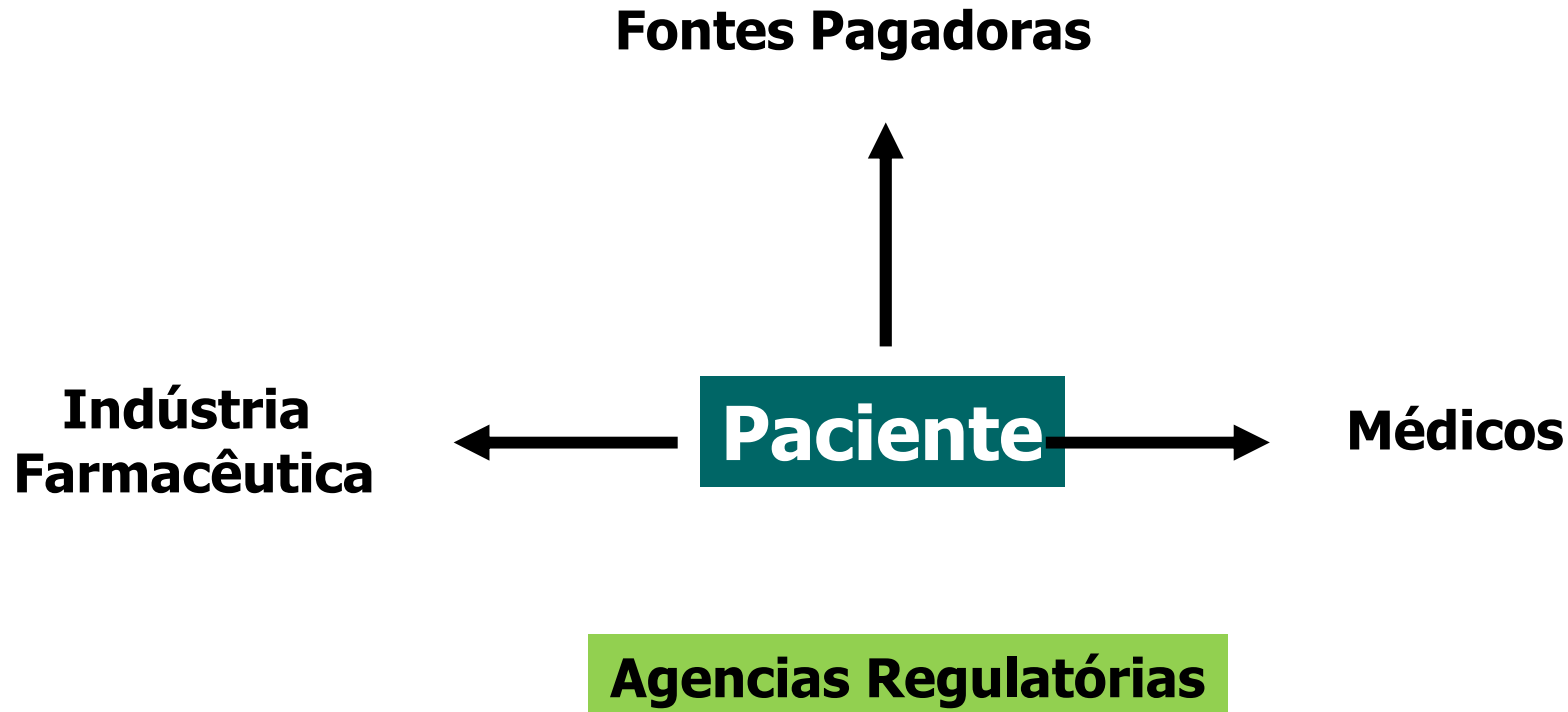
## Quais são os objetivos?

---



- Evitar ou curar todos os cancers
- Quando a cura não é possível, os resultados são mais subjetivos:
  - Prolongar a sobrevida?
    - Se for o caso, por quanto tempo?
  - Melhorar sintomas?
  - Melhorar a qualidade de vida?
    - O que é isso?
- O custo interessa? O que é aceitável?

# Aprovação de medicações: O que é benéfico?



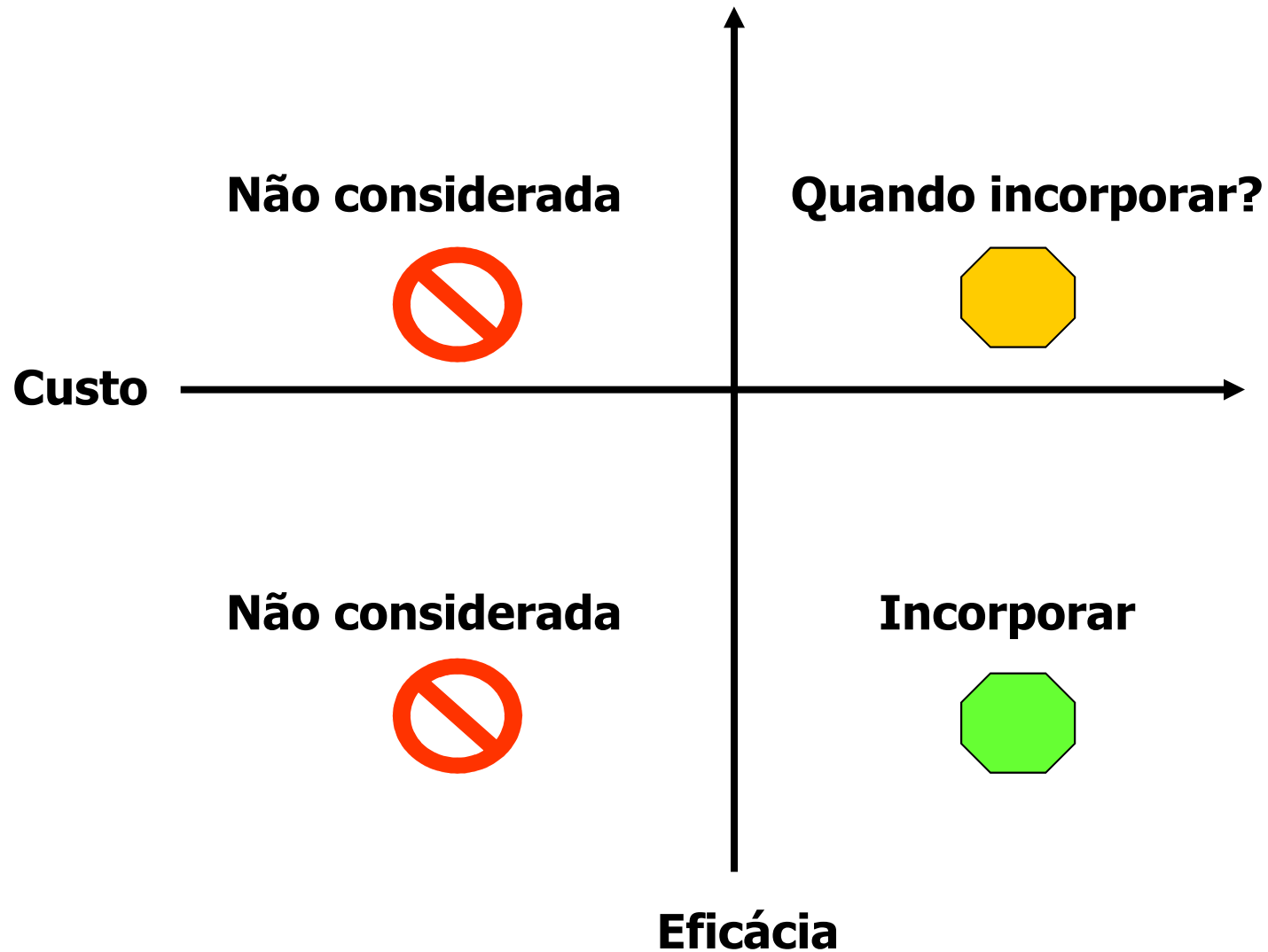
# Dilema das Agências Reguladoras

---



- Aprovar o mais rapidamente possível medicações que melhorem a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes
- Proteger o paciente de tratamentos ineficientes ou perigosos
- Coletar informação suficiente para atingir os objetivos acima

# Dilema na Incorporação de Novas Tecnologias



# Aprender a diferenciar



# MBE

## Medicina Baseada em Evidências

---



...é o uso consciencioso, explícito e judicioso da melhor evidência atual na tomada de decisões para o cuidado individual dos pacientes.



# Níveis de Evidências (para questões sobre tratamento)

I	Revisões sistemáticas com meta-análise Estudo randomizado com grande amostra
II	Estudo randomizado com pequena amostra
III	Estudo prospectivo não randomizado
IV	Estudo retrospectivo
V	Relatos de caso Opiniões de especialistas



C  
O  
N  
F  
I  
A  
B  
I  
L  
I  
D  
A  
D  
E

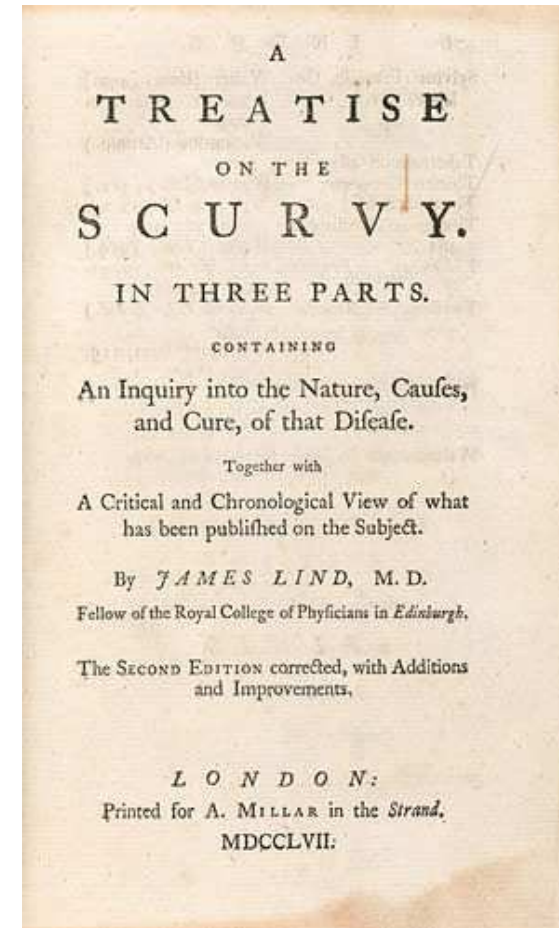
# Dr. Sutton G. James Lind à Bordo do HMS “Salisbury” em 1747

12 marinheiros com escorbuto:

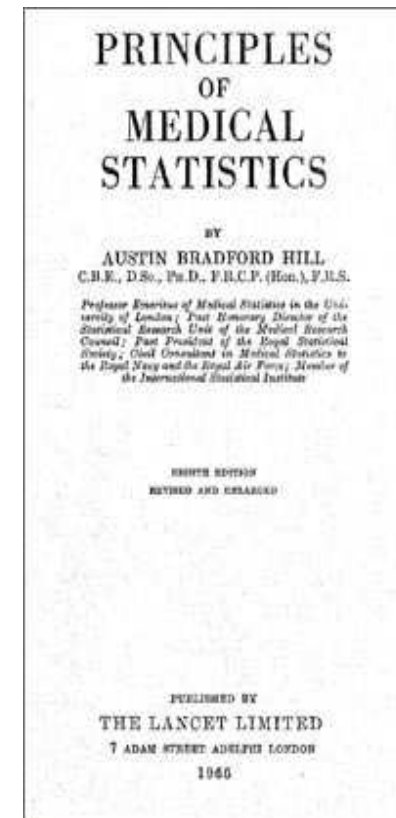
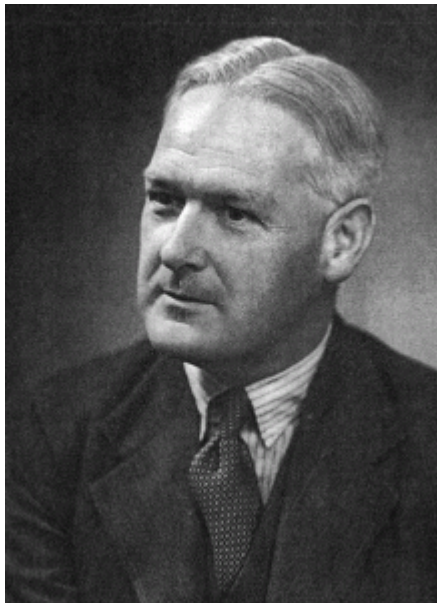
- 2: um litro de cidra diário
- 2: elixir de vitriol
- 2: vinagre
- 2: um quarto de litro de água do mar
- 2: nóz moscada
- 2: suco de laranja ou limão\*

\* Estes melhoraram rapidamente.

- Suco de limão adotado pela RN apenas em 1795!



# Austin Bradford-Hill (1897-1991) e o Estudo randomizado - 1948

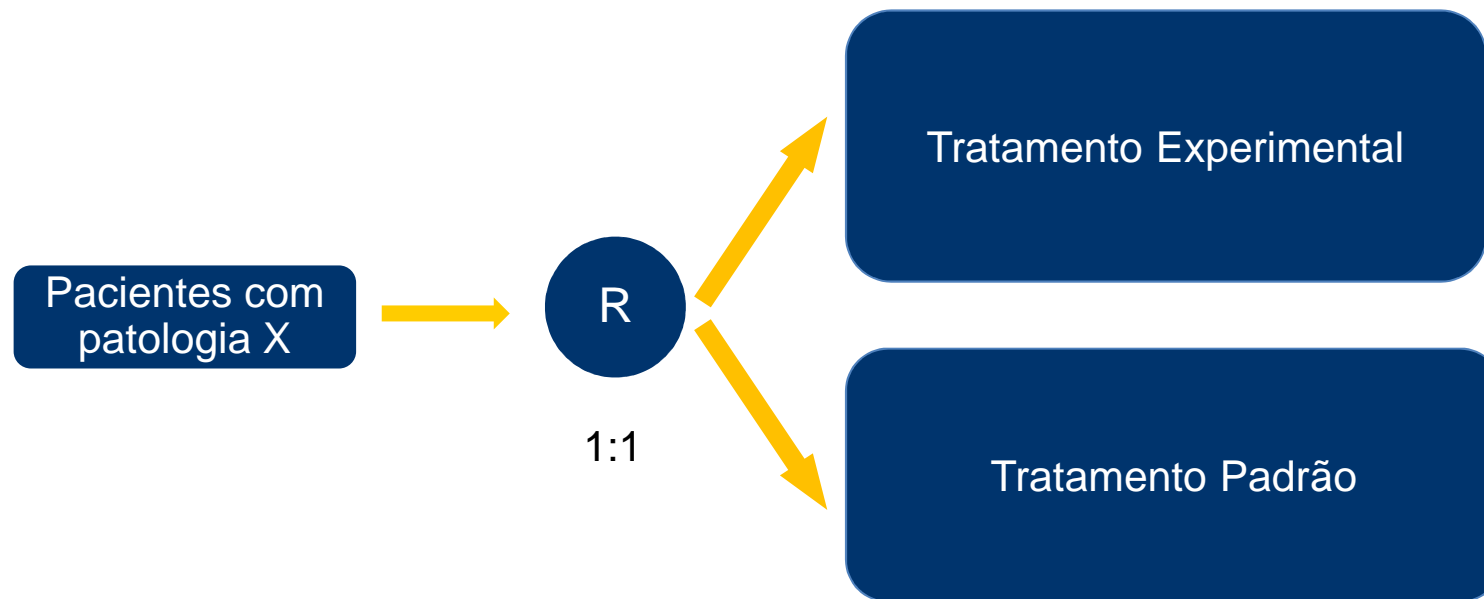


## Benefício Estatístico

---

- Números aceitáveis de incerteza foram originalmente determinados de maneira subjetiva:
  - Erro alfa = 5% (p value 0,05)
  - Erro beta = 20% (usualmente)

# Estudo de Fase III Típico



# Estudo Clínico Aleatorizado em Oncologia



- Blood. 1958 Dec;13(12):1126-48  
*A comparative study of two regimens of combination chemotherapy in acute leukemia.*
  - [FREI E 3rd](#), [HOLLAND JF](#), [SCHNEIDERMAN MA](#), [PINKEL D](#), [SELKIRK G](#), [FREIREICH EJ](#), [SILVER RT](#), [GOLD GL](#), [REGELSON W](#).
- Eventualmente dois estudos de fase III tornam-se “padrão-ouro” para determinar se uma nova terapia deve ser aprovada.

# Parâmetros (Endpoints) em Estudos Clínicos em Oncologia

---



- Sobrevida global
- Sobrevida livre de doença (adjuvância)
- Sobrevida livre de progressão
- Taxa de resposta objetiva
- Qualidade de vida
- Melhora de sintomas

# Sobrevida



- Parâmetro mais reproduzível
- Pouco afetado por “viés” do investigador
- Pouco afetado pelo desenho do estudo
- Apresenta dificuldades próprias:
  - Diferenças pequenas podem não ser óbvias, necessitando de estudos randomizados
  - Requer número elevado de pacientes
  - Leva tempo para que o resultado final esteja disponível
  - Afetada por diferença em segunda linha



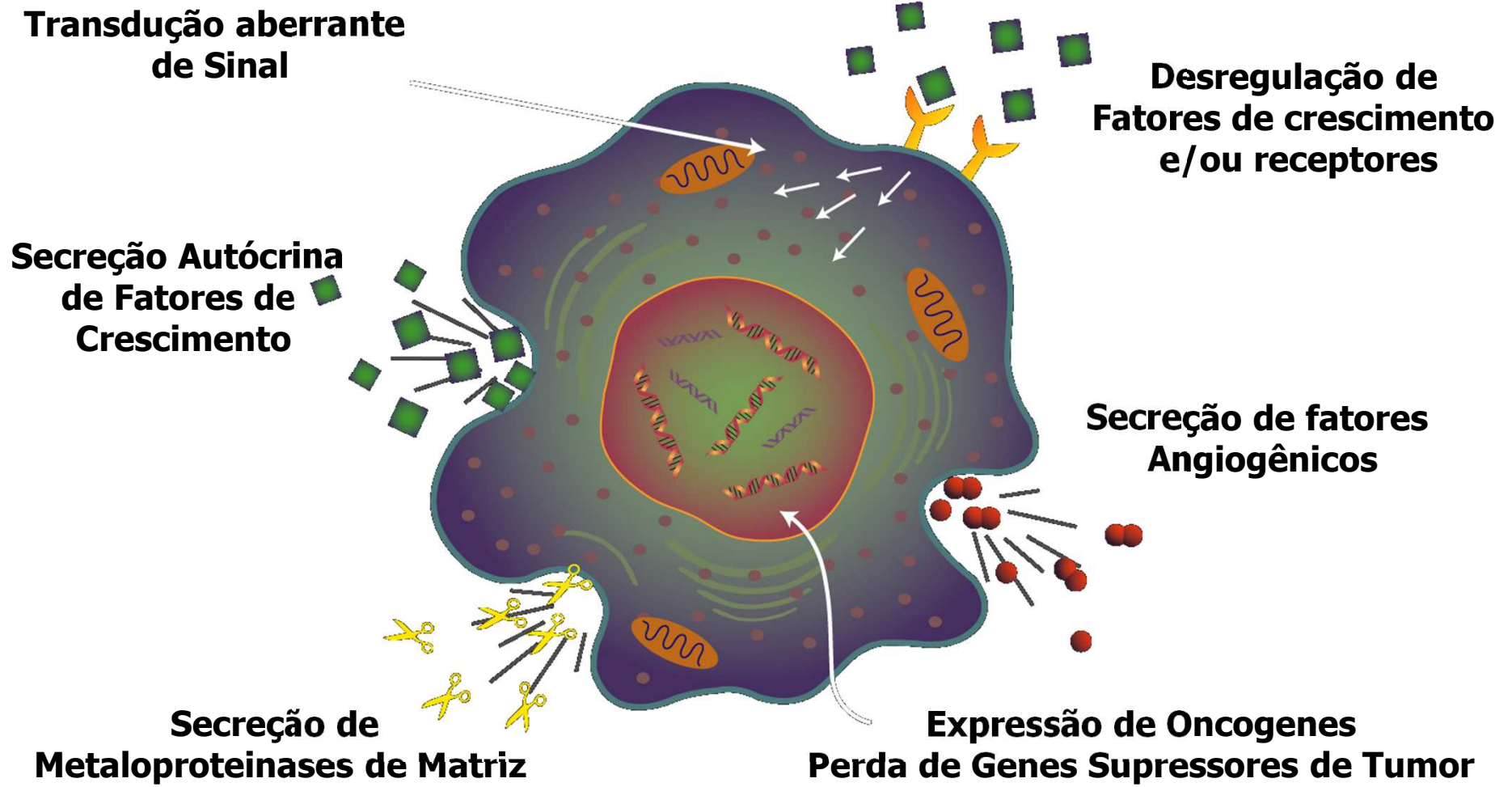
# Dificuldades com Parâmetros (Endpoints) Alternativos

---



- Taxa de resposta depende do investigador
  - Revisão central melhora mas não resolve
- Sobrevida livre de progressão depende da frequência dos exames e do investigador. Pode ou não ter impacto na sobrevida
- Qualidade de vida e melhora de sintomas são altamente subjetivos, passíveis de erro, além de difícil coleta

# Eventos Moleculares em Câncer



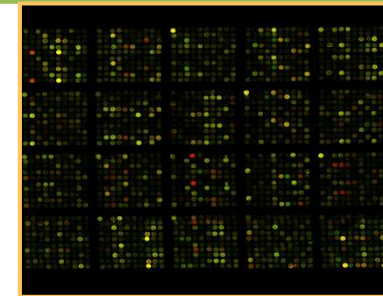
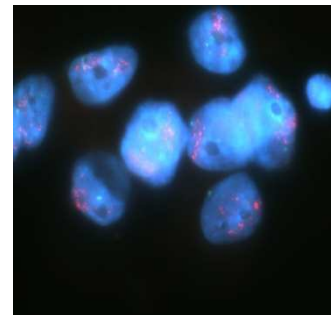
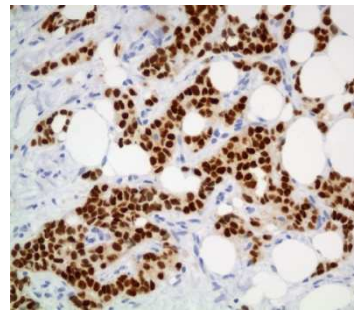
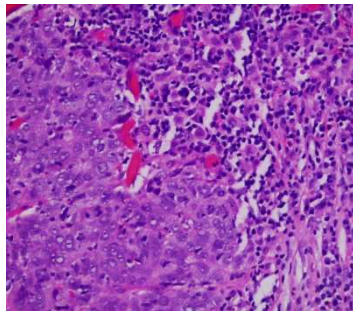


# Seculo XXI

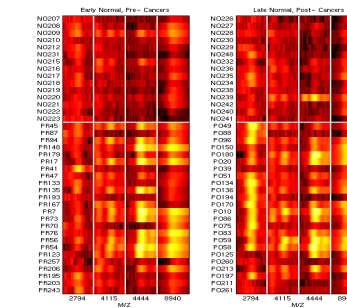
Seculo XIX

1980s

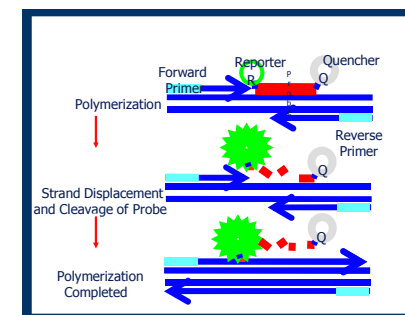
2000



DNA arrays  
SNP analysis  
Multiplex PCR



Proteomics



PCR

Histology

Single gene predictors

Multi-gene predictors

# Nem sempre estudos randomizados são necessários

Hazardous journeys

## Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Gordon C S Smith, Jill P Pell



# Fase II que Mudaram a Oncologia Mundial



- Einhorn LH, Donohue JP: Combination chemotherapy with cisdiamminedichlorplatinum, vinblastine and bleomycine in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med 1977; 87: 293-298.
- (fase II: estabeleceu efeito curativo da cisplatina no câncer de testículo)
- deVita VT, Serpick A, Carbone PP: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann Intern Med 1970; 73: 881.
- (fase II: estabeleceu potencial curativo do regime MOPP em doença de Hodgkin's)
- Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E: Lasting remission in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlordeoxyadenosine. N Engl J Med 1990; 322: 1117-1121.
- (fase II: estabeleceu o potencial curativo da cladribina no leucemia "hairy-cell")

# Quando um Estudo Randomizado não é Necessário



## *Critério de Nick Black:*

1. Desnecessária: o efeito é tão dramático que fatores prognósticos desconhecidos podem ser ignorados. (ex. Tratamento de coma diabético com insulina)
2. Inapropriado: A. o resultado é raro, B. o resultado ocorre no futuro muito distante (ex. afrouxamento de juntas artificiais), C. randomização pode reduzir efetividade
3. Impossível: A. Médicos ou pacientes recusam-se a participar (ex. Perda de “equipoise” B. Considerações éticas, C. Obstáculos legais
4. Inadequado: baixa validade externa (ex. Algumas cirurgias)

# Conclusões

---



- Recursos públicos são finitos e devem ser usados judiciosamente
- Benefício estatístico é fundamental, mas não o suficiente
- Melhora clinicamente significativa é essencial!
- O objetivo do tratamento deve ser melhora **significativa** para o paciente



# Conclusões

---



- O papel da ANVISA e MS é fundamental
- Discutir e determinar parâmetros claros para aprovação ou rejeição
- Manter diálogo aberto com a comunidade de especialistas
- Facilitar a participação de pacientes em pesquisa clínica
- Evoluir com estudos de farmacoeconomia no SUS

# Obrigado

