

Ensaaios Clínicos ***- Estudos de Fase I -***



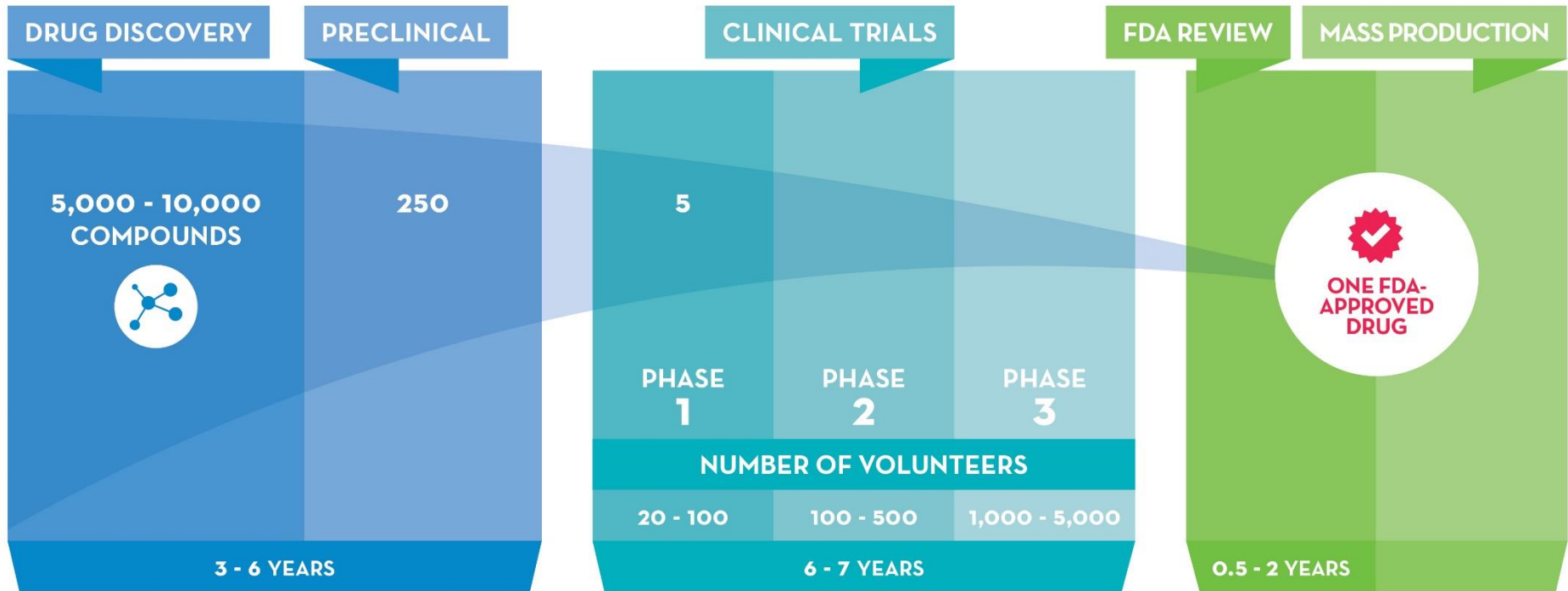
Dr. Sandro J. Martins

Hospital Universitário de Brasília – EBSEH

Hospital das Forças Armadas - MD

Consultor para Oncologia, Ministério da Saúde

THE STAGES OF DRUG DEVELOPMENT



Fosfoetanolamina

Ensaio Clínicos

Medicamento

Fases do Ensaio Clínico

- Fase I:

15–30 pessoas



- Fase II

Menos de 100 pessoas



- Fase III:

>100 a alguns milhares de pessoas



- Fase IV:

Pós-comercialização: a quantidade varia dependendo d prescrição.

Objetivos de Estudos Fase I

- **Primário:**
 - Identificar toxicidades dose-limitantes (DLTs) e a dose recomendada para fase II (RPTD)
- **Secundário:**
 - Descrever o perfil de toxicidade do novo tratamento
 - Avaliar farmacocinética (PK)
 - Avaliar efeitos farmacodinâmicos (PD) no tumor e/ou amostras biológicas
 - Documentar qualquer evidência preliminar de atividade antitumoral

Definições-chave

- **Toxicidade Dose-limitante (DLT):**
 - Toxicidade considerada inaceitável (severidade e/ou irreversibilidade) e que limita escalonamento de dose.
 - Especificada por critérios padronizados (ex: Common Terminology Criteria for Adverse Event - CTCAE).
 - DLT é definida a priori, antes da execução do estudo.
 - Em geral, baseada na toxicidade observada após o 1o ciclo.

Definições-chave

- **Farmacocinética (PK):**
 - “o que o corpo faz com a droga”
 - absorção, distribuição, metabolismo e excreção
 - Parâmetros PK: C_{max}, AUC (exposição à droga), t_{1/2}, Clearance, etc.
- **Farmacodinâmica (PD):**
 - “o que a droga faz no corpo”
 - Ex: nadir hematológico, toxicidade não-hematológica, alterações moleculares, bioimagem funcional

Questões fundamentais

- A que dose começar?
- Quais os pacientes?
- Quantos pacientes por grupo?
- Como fazer o escalonamento da dose?
- Quais os desfechos de interesse?

Questões fundamentais

- **A que dose começar?**
- Quais os pacientes?
- Quantos pacientes por grupo?
- Como fazer o escalonamento da dose?
- Quais os desfechos de interesse?

Toxicologia pré-clínica



Rabbits	Dogs	Pigs	Small Ruminants	Rodents
NZW	Beagle	Yorkshire Cross	Sheep	Mice
NZW/NZR cross	Mongrel	Yucatan Minipig	Goats	Rats
Dutch Belt	Hound	Göttingen Minipig		Guinea Pigs

- Parâmetros:
 - LD10 – dose letal em 10% dos animais
 - TDL (mínima dose tóxica) – menor dose tóxica em animais
 - NOAEL – nível onde não foi observado efeito adverso

Fase I : dose inicial

- 1/10 da LD10 em roedores

ou

(dependendo da sensibilidade das espécies)

- 1/6 ou 1/3 da TDL em animais maiores
- Considerar dados pré-clínicos sobre linearidade ou não da relação dose/toxicidade

Conversão da dose animal em dose humana equivalente (HED)

Species	To convert animal dose in mg/kg to dose in mg/m ² , multiply by Km below:	To convert animal dose in mg/kg to HED in mg/kg, either:	
		Divide animal dose by	Multiple animal dose by
Human	37	-	-
Child (20 kg)	25	-	-
Mouse	3	12.3	0.08
Hamster	5	7.4	0.13
Rat	6	6.2	0.16
Ferret	7	5.3	0.19
Guinea pig	8	4.6	0.22
Rabbit	12	3.1	0.32
Dog	20	1.8	0.54
Primates:			
Monkeys	12	3.1	0.32
Marmoset	6	6.2	0.16
Squirrel monkey	7	5.3	0.19
Baboon	20	1.8	0.54
Micro-pig	27	1.4	0.73
Mini-pig	35	1.1	0.95

Questões fundamentais

- A que dose começar?
- Quais os pacientes?
- Quantos pacientes por grupo?
- Como fazer o escalonamento da dose?
- Quais os desfechos de interesse?

População do estudo

- **Critérios “convencionais”:**
 - Tumores sólidos avançados, sem resposta ao tratamento padrão ou para os quais não há tratamento efetivo conhecido
 - Performance status (ECOG 0 ou 1)
 - Funções biológicas normais (ex: hemograma, creatinina, AST/ALT, bilirubinas)
 - Tratamentos prévios (tipo e intervalo)
 - Sem infecção ativa ou condição clínica não-controlada

Questões fundamentais

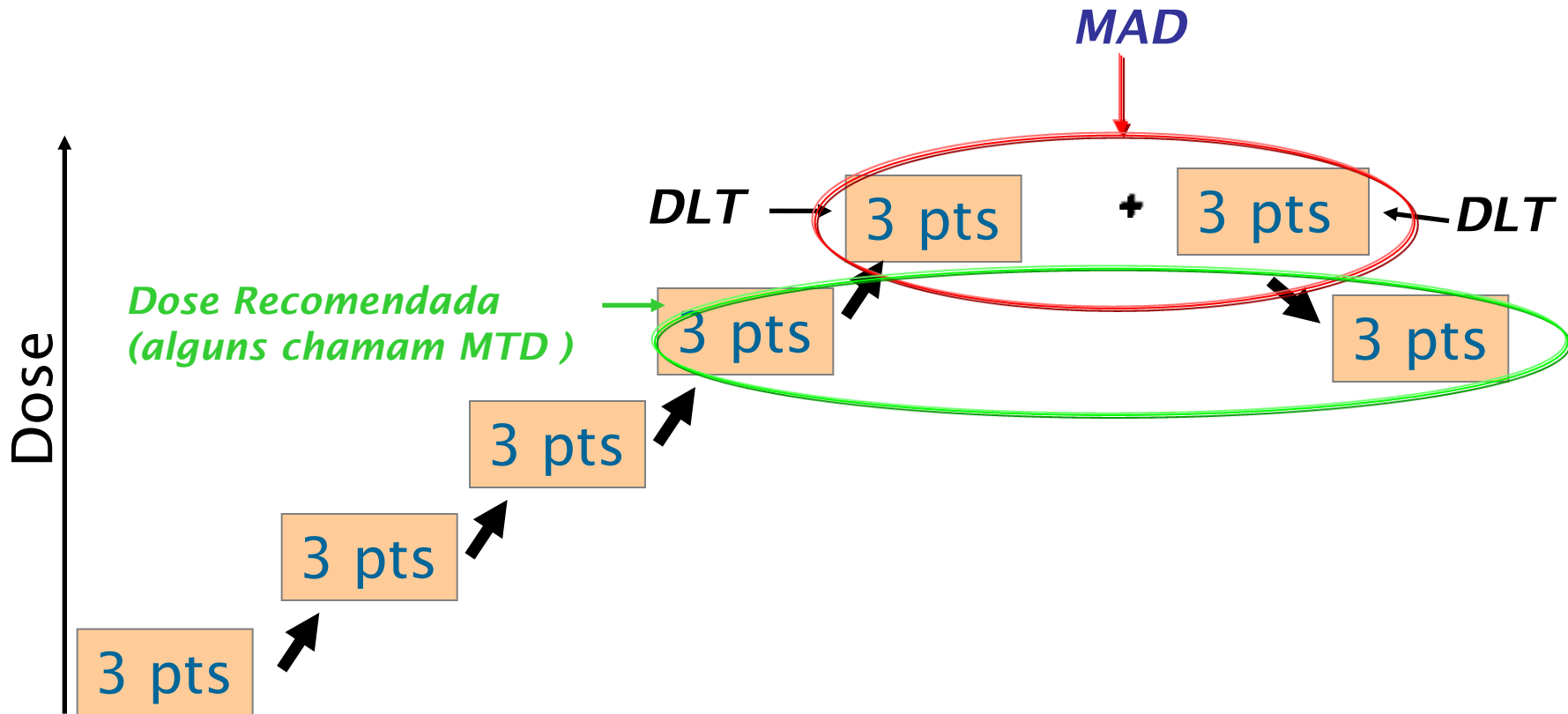
- A que dose começar?
- Quais os pacientes?
- **Quantos pacientes por grupo?**
- Como fazer o escalonamento da dose?
- Quais os desfechos de interesse?

Escalonamento de dose: desenho 3+3

# pts c/DLT	Ação
0/3	Passar para o próximo nível
1/3	Recrutar + 3 pts neste nível
1/3 + 0/3	Passar para o próximo nível
1/3 + 1/3	Parar: recomendar dose do nível anterior
1/3 + 2/3	Parar: recomendar dose do nível anterior
1/3 + 3/3	Parar: recomendar dose do nível anterior
2/3	Parar: recomendar dose do nível anterior
3/3	Parar: recomendar dose do nível anterior

Muitos estudos de fase I recrutam pacientes adicionais na RPTD para obter dados adicionais de segurança, PK e PD (mas esta expansão não é o mesmo que estudo de fase II)

Estudos de Fase I: desenho padrão 3+3



Questões fundamentais

- A que dose começar?
- Quais os pacientes?
- Quantos pacientes por grupo?
- Como fazer o escalonamento da dose?
- Quais os desfechos de interesse?

Princípios básicos

- ▶ Iniciar com a dose segura
- ▶ Minimizar o número de doentes tratados em doses sub-tóxicas (sub-terapêuticas?)
- ▶ Escalonar rapidamente na ausência de toxicidade
- ▶ Escalonar lentamente na presença de toxicidade

Premissa do estudo Fase I

- Quanto maior a dose, maior a chance de eficácia
 - Toxicidade aguda dose-relacionada: desfecho substituto para eficácia
 - Dose segura mais alta = dose mais eficaz
 - Conceito desenvolvido para drogas citotóxicas: aplicação questionável para modificadores de resposta biológica

Dose-resposta: eficácia & toxicidade



Questões fundamentais

- A que dose começar?
- Quais os pacientes?
- Quantos pacientes por grupo?
- Como fazer o escalonamento da dose?
- Quais os desfechos de interesse?

Desfechos em Estudos de Fase I

- DLT e outras toxicidades: segurança e tolerabilidade
- Farmacocinética
- Farmacodinâmica – marcadores biológicos, bioimagem funcional
- Evidência preliminar de ação antitumoral

Segurança e eficácia em estudos de fase I em oncologia (Horstman et al, NEJM 352, 2005)

Estudo	N estudos	N Pacientes Avaliados para resposta	Taxa de resposta %	N Pacientes Avaliados para Toxicidade	Mortes pelo tratamento n (%)
<u>Total (estudos primeiro-em-humanos)</u>	117	3164	4,8	3498	9 (0,26)
<u>QT citotóxica</u>	43	1298	5,0	1422	7 (0,49)
<u>Imunomodulador</u>	16	404	7,4	431	1 (0,23)
<u>Inibidor sinalização</u>	27	742	3,8	853	1 (0,12)
<u>Antiangiogênico</u>	8	200	7,0	228	0
<u>Vacina</u>	23	520	3,1	564	0

Falhas de estudos Fase I

- Toxicidade crônica não pode ser avaliada
- Toxicidade cumulativa em geral não pode ser identificada
- Toxicidades incomuns não serão vistas

Toxicidade em estudos Fase I

Número de pacientes	Probabilidade de NÃO observar toxicidade grave que ocorra a taxa de:	
	10%	20%
1	0.90	0.80
2	0.81	0.64
3	0.73	0.51
6	0.53	0.26
10	0.35	0.11
15	0.21	0.04

Probabilidade de negligenciar uma toxicidade:

$$P_{OT}(p) = (1-p)^n; \quad n = \text{amostra}, \quad p = \text{frequência da toxicidade}$$

Sucesso em Estudos Fase I:

Colaboração Multiprofissional

Pesquisador
Enfermeiro
Farmacêutico
Laboratório
Bioimagem

Coordenador de pesquisa
Estatístico
Marketing
Reguladores
Patrocinador



Posição da SBOC

1. Apoio aos estudo clínicos
2. Decisões judiciais:
seguimento por especialista
3. Não recomendamos a
prescrição médica
4. Acompanhamento dos
pacientes que estiverem em
uso (não negar atendimento)

