

TÍTULO

Estudos de fase I com agentes antitumorais: revisão de conceitos fundamentais

IDENTIFICAÇÃO DOS

AUTORES Primeiro Autor - Nome: Diego de Araujo

Toloi

Endereço: Rua Doutor Mário Cardim, 575 – APTO 132 – Vila Mariana – São Paulo – SP – CEP 04019-000

Telefone: (11) 99764-2134 – (11)

5571-8479 E-mail:

ditoloi@yahoo.com.br

Nome: Denis Leonardo Fontes Jardim

Endereço: Rua Joaquim Floriano, 533, 6 andar, Itaim Bibi – São Paulo – SP – CEP

04534 011 Telefone: (11) 97100-2594 - (11) 23443080

E-mail: jardimde@gmail.com

Nome: Paulo Marcelo Gehm Hoff

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 251, 6 andar, Consolação – São Paulo – SP – CEP

01246-000 Telefone: (11) 3893-2735 - (11) 3893-4972 – Secretária: Luzia

E-mail: hoffpaulo@yahoo.com

Nome: Rachel Simões Pimenta Riechelmann

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 251, 12 andar, Consolação – São Paulo – SP – CEP

01246-000 Telefone: (11) 3893-2686 - (11) 98282-3680

E-mail: rachelri2005@gmail.com

INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

Endereço: Avenida Doutor Arnaldo, 251 – Cerqueira César – São Paulo – SP – CEP
01246-000 Telefone: (11) 3893-2686 – Secretária Oncologia Clínica: Vanice do Céu
E-mail: sec.onco@icesp.org.br

SINOPSE

Estudos de fase I constituem etapa importante no desenvolvimento de novos medicamentos. Com o avanço no conhecimento molecular das neoplasias, esses estudos oferecem uma importante plataforma de avaliação de novos agentes e tratamento de pacientes. Por isso, o entendimento da terminologia peculiar e da metodologia desses estudos é cada vez mais importante. Nosso objetivo foi revisar os conceitos elementares sobre o desenho e a metodologia dos estudos de fase I em oncologia, contextualizando, de forma crítica, essa modalidade de estudo como opção terapêutica para pacientes com câncer avançado e refratário.

Palavras-chave: estudo de fase I, oncologia, drogas de alvo molecular, terapia combinada

INTRODUÇÃO

Estudos de fase I (sinônimo de “estudo de escalonamento de dose” e “estudo de farmacologia humana”) constituem o primeiro dos três estágios de estudos clínicos e são classicamente desenhados para avaliar segurança e dose máxima tolerada (DMT) de novas drogas. Secundariamente, aspectos da farmacocinética, farmacodinâmica e interações medicamentosas são também objetivos de tais estudos. Geralmente, constituem o primeiro teste de novos agentes em humanos, ocorrendo de maneira *open label* (estudo aberto, sem cegamento) e em um número pequeno de voluntários saudáveis e/ou doentes.¹

Em virtude da crescente ampliação do conhecimento genético das neoplasias, novos alvos moleculares estão surgindo como potenciais alternativas terapêuticas. Muitas drogas estão em desenvolvimento objetivando bloquear vias canônicas associadas a tais alterações, o que, comumente, ocorre apenas em uma pequena parcela dos pacientes com câncer. Nesse contexto, os estudos de fase I são uma ótima ferramenta de rastreamento de tratamentos. Tão importante é sua importância que algumas agências regulatórias têm levado em consideração resultados de fase I e II para dar suporte à aprovação de novas drogas, ainda que na grande maioria dos países, incluindo o Brasil, a aprovação requeira dados de fase III.²

Para o oncologista em geral, conhecer o desenho e a metodologia dos estudos de fase I se torna cada vez mais importante. Isso porque o número desses estudos tende a crescer nos próximos anos. Além disso, com a propagação de testes moleculares em oncologia na forma de plataformas de múltiplos genes, identificando alvos *drugable* (quando há remédio), esses estudos podem representar alternativas terapêuticas para pacientes. Assim, o conhecimento de estudos de fase I pode facilitar o encaminhamento de pacientes candidatos para centros de pesquisa especializados.

Atualmente, existem variadas metodologias para a execução de estudos de fase I, que vão desde modelos clássicos orientados por regras simples, conhecidos como 3+3, até sofisticados modelos computacionais envolvendo algoritmos *bayesianos*. Com o surgimento de novas terapias-alvo ficou evidente a necessidade de constantes modificações no modelo clássico desses estudos para esses novos medicamentos como forma de aumentar a acurácia na determinação de dose e segurança delas.³

O presente texto tem por objetivo discutir os estudos de fase I, desenhos e objetivos, assim como contextualizar o tema em pesquisa e no tratamento oncológico de pacientes com câncer avançado.

CONTEXTO

Atualmente, sabe-se do número crescente de drogas novas em desenvolvimento. Dados da *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA) indicam haver mais de 800 medicamentos oncológicos em desenvolvimento clínico ativo, o que representa aumento de 143% em relação à década anterior (dados do ano de 2010).³ Estima-se que de cada 20 medicamentos em estudos clínicos na área da oncologia somente um é comercializado. Além disso, tem havido um *shift* de investimento no setor farmacêutico, com estimativa de aumento de até 55%.³ Prova disso é o aumento expressivo de estudos de fase I oncológicos. Por exemplo, quando pesquisamos no Pubmed o termo “phase I”, 39.077 resultados surgem; ao adicionarmos o termo “oncology”, a busca mostra 7.396 artigos, o que corresponde a 18,93% das publicações associadas à fase I (pesquisa em outubro de 2014). Ao analisar ano a ano os estudos de fase I em tumores sólidos, pediátricos e adultos, é nítida a tendência de aumento das publicações (*Gráficos 1 e 2*).

Os estudos de fase I representam uma etapa importante após a extensa execução de estudos pré-clínicos. Tais estudos são ferramenta essencial para a interface entre

conhecimento experimental laboratorial e a aplicação clínica em pacientes. Em oncologia, geralmente são oferecidos a pacientes com doença incurável e onde não há terapias efetivas disponíveis ou estudos promissores em fases mais avançadas. Os resultados do estudo fase I são essenciais para o prosseguimento ou não dos próximos estágios de desenvolvimento, como estudos de fase II e III, e para a posterior incorporação na prática clínica. ³

OBJETIVOS DO ESTUDO DE FASE I

Previamente ao desenho do estudo de fase I, alguns aspectos devem ser destacados. É importante assegurar-se de que a condução dos estudos pré-clínicos do medicamento ocorreu de maneira apropriada. Nesse contexto, é relevante uma revisão crítica dos dados pré-clínicos a fim de assegurar sua confiabilidade e acurácia para servir de hipótese a ser avaliada em um estudo clínico de fase I. Nos Estados Unidos, a submissão ao programa *Investigational New Drug* (IND), pertencente ao *Food and Drug Administration* (FDA), contém além de informações sobre a droga, dados referentes aos investigadores, protocolos e dados toxicológicos não clínicos. ³ Cabe ressaltar que ética e qualidade na obtenção dos dados de qualquer estudo são críticos e o uso das Boas Práticas Clínicas é o padrão de qualidade – a referência para o Brasil é o Documento das Américas, que pode ser acessado no *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). ⁴

Os estudos de fase I possuem conceitos e terminologia própria que devem ser entendidos para melhor compreensão de seu desenho e metodologia (*Tabela 1*). No estudo de fase I, o objetivo primário é a determinação da DMT ou da dose recomendada para estudos de fase 2 (DRE2). ⁵ Para agentes citotóxicos, essa dose será estabelecida por meio da observação de toxicidade não aceitável em um número pré-determinado de pacientes, baseado no racional do modelo eficácia-toxicidade.

Segundo esse modelo tradicional, doses crescentes correlacionam-se com maior resposta e, por sua vez, maior toxicidade; portanto, busca-se um ponto ótimo de maior toxicidade tolerada. Porém, quando se trata de drogas-alvo, a curva eficácia-toxicidade é muitas vezes caracterizada por um platô, isto é, doses crescentes podem não se correlacionar necessariamente com benefício clínico maior. Estabelecer uma dose que resulte em uma modulação de alvo e atividade clínica adequadas pode diferir da DMT tornando mais delicado o objetivo para os estudos dessa classe. Dentre os parâmetros que podem ser estabelecidos em fase I estão a farmacocinética e a farmacodinâmica da droga. Em um estudo de fase I, a farmacodinâmica envolve um conceito amplo de estudos de possíveis efeitos que a droga produz tanto no tecido tumoral quanto no tecido sadio. Pode incluir desde estudos moleculares de inibição de determinado alvo intracelular (quando esse é conhecido) até a avaliação de marcadores indiretos que possam expressar atividade biológica da droga, incluindo alterações em exame de imagem e até em exames clínicos.³ Mesmo quando o objetivo é avaliar farmacodinâmica, isto é, se a droga inibe o alvo pré-determinado, é importante a noção de DMT.⁶

Alternativamente, um termo que vem sendo utilizado para a determinação de dose de terapias de alvo molecular é a dose biológica efetiva (DBE). Nesse caso, as variáveis envolvidas na determinação da DBE seriam: o nível de concentração sérica mínima que pode inibir o alvo molecular, a percentagem de inibição de um marcador-alvo, ou o nível de expressão mínimo de um alvo molecular (resposta biológica específica).⁷ Na prática, poucos estudos utilizam esses novos conceitos; porém tal mudança deve se tornar uma tendência nos próximos anos.⁸

Como objetivos secundários, alguns estudos de fase I incluem análises de correlação que permitem obter informação preliminar sobre a eficácia da droga, o que é particularmente interessante para terapias como as drogas de alvo molecular, vacinas e imunoterapias, nas quais a relação eficácia-toxicidade não é linear como a

das terapias citotóxicas. A exploração e introdução precoce de biomarcadores para seleção de pacientes é bastante importante para drogas de alvo molecular por selecionar precocemente a população com maior probabilidade de se beneficiar de uma droga, otimizando custos e aumentando as chances de êxito no desenvolvimento dessa droga. Além disso, estudos de fase I atualmente consistem na principal prova de conceito de novas drogas. De maneira simplista, procura-se já nessa fase estabelecer se uma droga é capaz de fazer aquilo para que foi desenhada. Caso a droga não tenha sinais de atividade clínica, e, ainda, não seja capaz de modular seu alvo, muito provavelmente seu desenvolvimento será abandonado.

Considerando esses objetivos, cabe uma consideração em relação à estratégia unicêntrica para o desenho desses estudos, o que difere dos desenhos de fase II e III que costumam ser multicêntricos. No caso dos estudos de fase I, discute-se a preocupação da diluição de pacientes em vários centros, o que implica investigadores diferentes cuidando de um número limitado de pacientes, e isso poderia prejudicar uma avaliação acurada do perfil de toxicidade da droga.^{5,9}

DESENHOS DE ESTUDOS DE FASE I

Os desenhos de estudo de fase I são habitualmente divididos entre os métodos de escalonamento de dose guiados por regras (*rule-based*) e os guiados por modelos (*model-based*). Os guiados por regras têm o escalonamento determinado segundo a toxicidade: o desenho “3+3”, em que coortes de três pacientes recebem doses crescentes da droga (um exemplo é o modelo de Fibonacci para escalonamento de dose); o desenho de titulação acelerada (*accelerated titration design*), que leva em conta as toxicidades de cada dose segundo regras específicas que permitem incrementos mais rápidos de dose (a curva de dose-toxicidade é atualizada a cada coorte de pacientes para a programação de cada etapa de inclusão);⁵ o

escalonamento farmacologicamente guiado (*pharmacologically guided dose escalation*, PGDE); e outros, como a rotação de seis (*rolling 6 design*), que permite entre dois a seis pacientes por nível (comum em estudos pediátricos com o objetivo de otimizar o tempo de duração do estudo nessa faixa etária).¹⁰ Os guiados por modelos definem o padrão de escalonamento com auxílio de métodos estatísticos complexos, como o modelo Bayesiano. Alguns desenhos de estudos guiados por modelos são: reavaliação contínua (*continual reassessment*), escalonamento com controle de superdose (*escalation with overdose control*, EWOC); e modelos que levam em conta tempo para evento, o que permite a inclusão de toxicidades de aparecimento tardio, e englobam a eficácia da terapia.¹¹ Cabe lembrar que estudos guiados por modelo exigem suporte estatístico especializado, o que aumenta os custos e a complexidade dos estudos. A *Tabela 2* descreve resumidamente os principais desenhos de estudos de fase I em oncologia.

As vantagens e desvantagens dos modelos guiados por regras e por modelos são analisados na escolha do desenho mais adequado. Devem ser consideradas as informações em relação à droga, a disponibilidade de recursos para avaliação contínua de farmacocinética e bioestatística, bem como os prós e contras em relação à interpretação de dados como farmacocinética, variabilidade entre pacientes e a determinação da DRE2.¹¹ O principal objetivo dos desenhos é reduzir o número de pacientes que recebem doses não terapêuticas sem expô-los a toxicidades graves. Contudo, na prática novos desenhos nem sempre reduzem o número de pacientes participantes e nem o tempo para completar o estudo.³ Por exemplo, o modelo 3+3 pode oferecer menor risco de toxicidade, devido ao escalonamento lento (de três em três pacientes), mas também permite que os pacientes das primeiras coortes sejam expostos a dose subótimas da droga. Já o modelo de titulação acelerada, faz o inverso, trata mais pacientes com doses próximas da DMT, mas oferece maior risco de eventos adversos. O conhecimento dos diferentes tipos de estudos auxilia na escolha do

método mais adequado para o cenário em que se pretende estudar a droga. (Tabela 2).

Revisão de 53 estudos de fase I com desenho de reavaliação contínua mostra que os desenhos guiados por modelos podem ser seguros e com toxicidade alinhada à expectativa clínica, permitindo observar nesses desenhos tempo de duração mais curto e a avaliação de múltiplos objetivos, por exemplo, com o estabelecimento de DMT para subgrupos de pacientes. Nessa revisão são ressaltadas as questões referentes à avaliação de biomarcadores em estudos de drogasalvo e coortes de expansão, que serão detalhadas adiante.¹²

Em relação à determinação de dose biológica efetiva, desenhos guiados por modelos (*model-based*) incorporam, além da toxicidade, uma medida de eficácia, que é o método de avaliação contínua bivariada (*bivariate CRM – bCRM*) e a trivariada (*trivariate CRM – tCRM*). No primeiro exemplo de desenho (*bCRM*), a toxicidade e a medida de eficácia são consideradas parâmetros binários, e com uma análise bivariada quatro possíveis resultados são possíveis: nenhuma toxicidade limitante (DMT) e nenhuma eficácia, nenhuma DMT e presença de eficácia, presença da DMT sem eficácia, presença de eficácia e da DMT. No segundo (*tCRM*), há uma ordem de eventos esperada que permite três possíveis resultados sequenciais para a análise: não haver eficácia nem DMT, haver eficácia sem DMT, e DMT severa (tornando a eficácia irrelevante). Em ambos os exemplos são utilizados algoritmos apropriados que permitem o estabelecimento da dose biológica efetiva.⁷

Os estudos de fase I podem apresentar coortes de expansão, que podem ser uma ou mais coortes de pacientes que serão incluídos após a determinação da dose segura (geralmente DRE2). Observa-se atualmente aumento na utilização dessas coortes (12% dos estudos de fase I com monoterapia em 2006 e 38% em 2011), principalmente para drogas não-citotóxicas e em cenário multicêntrico, com um número mediano de 17 pacientes inclusos.¹³ Dentre os principais objetivos dessas expansões destacamos a

avaliação de segurança e eficácia, que permitem o conhecimento de novas toxicidades relevantes e em alguns casos até modificação na DRE2. É esperado aumento da utilização de expansões de coorte, sendo importante a descrição dos métodos – por exemplo, número de pacientes a serem recrutados – bem como a definição dos objetivos e parâmetros a serem avaliados permitindo melhor aproveitamento desses dados. Vale ressaltar que a despeito de poder auxiliar na decisão de prosseguir ou não com os estudos de determinada medicação, as coortes de expansão não são equivalentes e não devem substituir os estudos de fase II.¹³

Ainda em relação à metodologia dos estudos de fase I, algo muito particular, é a população participante. Invariavelmente, os pacientes possuem câncer avançado e refratário a outros tratamentos. Os critérios de elegibilidade para estudos de fase I também são peculiares, sendo comumente listadas estimativa de vida de pelo menos três meses, performance status 0 ou 1, ausência de comorbidades, restrição no uso de outros medicamentos, e funções orgânicas preservadas a despeito de comumente terem passado por diversos tratamentos anteriores. A inclusão de população enriquecida, isto é, seleção de pacientes com perfil molecular específico, vem se tornando frequente. O tempo de tratamento é geralmente curto (devido à progressão de doença) e as demandas de avaliações laboratoriais e radiológicas são frequentes.

Estudos sobre a seleção dos pacientes também têm avaliado o potencial risco de toxicidade relacionada à aplicação de um ciclo de tratamento com a construção de nomogramas compostos por variáveis como performance, exames laboratoriais (*clearance* de creatinina, albumina e aspartato transaminase), tipo e quantidade de drogas.¹⁴ Uma seleção adequada de pacientes, alinhada a objetivos e desenhos escolhidos de maneira apropriada, certamente favorecem a boa condução do estudo, dando maior robustez aos resultados obtidos.

A elaboração de estudos de fase I com drogas de alvo molecular é muito complexa porque a relação linear entre dose e eficácia, observada com quimioterápicos, nem sempre ocorre nesses casos. Estudos de fase I com agentes moleculares também diferem daqueles com quimioterápicos quanto ao objetivo. Por exemplo, a determinação da menor dose necessária para inibir um alvo molecular.³

Para a maioria dos agentes de alvo molecular, a etapa de escalonamento da dose não é realizada com avaliação de resposta a cada nível de dose, como por meio de avaliações teciduais seriadas, sendo a toxicidade o parâmetro habitualmente acompanhado para a determinação da DMT. Com essa estratégia, a DMT selecionada para estudos posteriores pode exceder a dose eficaz mínima, que seria a necessária para obter benefício clínico.¹⁵

Estudos também demonstram que um percentual importante das toxicidades limitantes de dose de agentes de alvo molecular ocorrem após a janela do primeiro ciclo, isto é, além do período selecionado para definição de dose. Revisão com 445 pacientes participantes de um total de 36 estudos de fase I com drogas de alvo molecular mostrou um total de 790 toxicidades durante o primeiro ciclo e 1.819 eventos após, e 50% dos pacientes apresentaram a toxicidade de maior intensidade após o primeiro ciclo. Essa revisão alerta para a importância da avaliação das toxicidades tardias durante a determinação da dose recomendada para o estudo de fase 2 (DRF2) para agentes de administração crônica, como muitas das drogas de alvo molecular.¹⁶ Considerar o perfil de toxicidade tardio e, posteriormente, a avaliação em conjunto com um adequado reporte de toxicidades dos estudos maiores, é importante para a definição da recomendação final de dose e orientações de manejo de eventos adversos.

O interesse de avaliar um grande número de drogas de alvo molecular resultou na ideia dos estudos de fase zero. São pequenos estudos em humanos que testam o

efeito específico em alvos moleculares antes do início do estudo de fase I propriamente dito. A ideia de estudar a eficácia contra alvos por meio de ensaios farmacodinâmicos em uma etapa inicial no desenvolvimento de uma droga de alvo molecular pode permitir o melhor estabelecimento de dose para o estudo de fase I. Uma crítica que pode ser feita é que, conhecendo a complexidade das vias moleculares alteradas na maioria das neoplasias, passa a ser questionável a utilização do resultado de um estudo com apenas alguns alvos moleculares e em um número limitado e pequeno de pacientes, podendo na verdade tratar-se somente de uma premissa exploratória. Outro aspecto que precisa de maior discussão é o estabelecimento de critérios biológicos e estatísticos que definam a resposta farmacodinâmica e a DBE.⁵ Além disso, existe a questão ética dos estudos de fase zero, em que o curto tempo de administração da droga não oferecerá benefício aos pacientes, mas poderá causar eventos adversos.

ESTUDOS DE FASE I COM COMBINAÇÃO DE DROGAS

Nos estudos de fase I as combinações ocorrem com drogas que inibam mecanismos de resistência, drogas com múltiplos alvos ou cuja interação permita identificar melhor o perfil de toxicidade e otimização de doses. Os estudos de combinação podem ser de braço único ou não permitindo que posologias diferentes sejam avaliadas.³

Para a elaboração de um estudo de fase I que envolva combinação de drogas, alguns aspectos são importantes e devem ser considerados: a presença de racional pré-clínico, a combinação deve ser teoricamente superior aos agentes isolados, evidência prévia do efeito aditivo ou sinérgico (por exemplo, em modelos xenográficos), e o conhecimento da toxicologia da combinação diante da possibilidade de sobreposição de toxicidades.³

Ao estudar combinação de drogas, o objetivo do estudo passa a ser o de encontrar uma combinação de doses que apresentem taxa aceitável de toxicidade. Nesse caso, a suposição de uma relação direta entre dose e toxicidade não é adequada, pois depende não somente da probabilidade de toxicidade individual, mas também das várias possibilidades decorrentes das combinações das drogas.¹¹ Por exemplo, imaginemos duas drogas administradas de duas maneiras e vamos supor que no segundo modo ocorra aumento de toxicidade em um dos medicamentos e diminuição na do outro: conseguir estabelecer uma previsão na ordem de toxicidades pela maneira de administração passa a ser incerto.¹⁷

Alguns desenhos de combinação optam por fixar a dose de uma das medicações e permitir a variação de dose da outra – na prática isso acaba limitando a avaliação do uso de doses variadas das duas drogas em conjunto, além de apresentar risco de erro importante caso a dose inicial fixada não seja a mais adequada. A opção por manter uma dose baixa fixa para um medicamento e escalonar o outro até o estabelecimento da DMT e depois realizar o inverso também é realizada e é denominada dose final de DMT combinada. Porém, esses desenhos acabam tendo pouco poder estatístico. Desenhos que estabeleçam probabilidades de toxicidades em pequeno número de combinações associados a uma metodologia de avaliação contínua parecem ser modelos promissores.¹⁷

MITOS EM RELAÇÃO AOS ESTUDOS DE FASE I

Existem alguns conceitos errôneos entre a comunidade oncológica não diretamente envolvida em estudos de fase I que muitas vezes interferem no encaminhamento e recrutamento de pacientes. Primeiro, a ideia de que tais estudos são tóxicos e perigosos aos pacientes. Numa meta-análise de 11.935 pacientes, a mortalidade relacionada a participação em fase I foi de apenas 0,5%.¹⁸ Esse valor é

inferior à mortalidade descrita em estudos subsequentes de fase II e de fase III explorando as mesmas drogas.¹⁹ Existe também a ideia de que as drogas testadas são geralmente ineficazes e as chances de resposta são muito baixas, principalmente para pacientes inseridos nas coortes iniciais com menores doses de drogas. A taxa de resposta histórica para estudos de fase I é de 6%¹⁸, podendo chegar a 15% se a combinação envolve um quimioterápico. Interessantemente, recentes análises demonstraram que pacientes que recebem doses menores de terapias-alvo não parecem derivar menor benefício do que os demais pacientes inseridos em coortes posteriores,²¹ como a abiraterona.²² Por fim, também não é correto o conceito de que estudos de fase I são para pacientes terminais. Na verdade, a maioria dos estudos demanda a inclusão de pacientes que tenham esgotado terapias que comprovadamente ofereçam benefício em sobrevida global (muitas vezes em pelo menos três meses). Infelizmente, para a maioria dos tumores sólidos metastáticos tal benefício é inexistente além da segunda ou terceira linha de tratamento. Por outro lado, tais estudos não se restringem somente a pacientes com excelente prognóstico; caso haja função orgânica adequada e expectativa de vida de pelo menos três meses, o paciente sempre poderá ser candidato a um estudo de fase I.

Em relação à elegibilidade dos participantes cabe ressalva sobre a participação de idosos nessas pesquisas. Apresentação recente baseada na revisão de 296 pacientes de 20 estudos de fase I comparou subgrupo com faixa etária inferior a 65 anos e subgrupo com idade igual ou superior a 65 anos. Não houve diferença significativa em relação à sobrevida e não houve correlação com a incidência de toxicidades grau 3 e 4.²³ Outra recente publicação com 5.401 participantes de 162 estudos, com 27% entre 60 e 69 anos e 16% entre 70 e 79 anos de idade, mostrou que com o incremento da idade e a piora de performance há aumento na probabilidade de toxicidade dose-limitante, entretanto com risco considerado aceitável não justificando a restrição de pacientes idosos a esses estudos.²⁴ Dessa maneira mostra-se necessário favorecer

também a inclusão e participação de pacientes idosos em estudos de fase I, pela prevalência deste subgrupo em termos epidemiológicos e também pelo provável não comprometimento na correta condução e conclusão desses estudos.

No contexto de aplicação para pacientes em que as terapias padrões esgotaram-se, cabe uma consideração importante sobre o adequado esclarecimento para obter o consentimento livre dos participantes em estudos de fase I. Explicar objetivos e riscos, diferenciando o conceito de estudo clínico e de tratamento padrão, pode mitigar um falso conceito de intenção terapêutica, garantindo a condução de maneira apropriada e ética. Aspectos comumente apontados para essa distinção incluem a orientação sobre o propósito científico, procedimentos, riscos e benefícios incertos, alinhamento a condutas protocoladas e o objetivo em acessar segurança e em alguns casos eficácia terapêutica.²⁵

DISCUSSÃO

Atualmente, não há consenso em relação à maneira mais apropriada de desenho para os estudos de fase I, sendo necessária a visão crítica das vantagens e limitações de cada desenho.

Com o surgimento das terapias-alvo, tornou-se evidente que é necessário adequar os desenhos para essa classe de droga, bem como em relação ao uso de biomarcadores, por exemplo, na seleção de pacientes e nos estudos de combinação entre drogas. Uma expressão cada vez mais comumente utilizada ao se estudar os estudos de fase I é a de “falhar cedo e falhar rápido” (em inglês, *fail early and fail fast*), que expressa o objetivo dos novos modelos de desenho em descartar rapidamente uma droga que não apresente ação diante de determinada neoplasia com a exposição do menor número de pacientes. Outras estratégias terapêuticas que envolvem radioterapia, fármacos com medicina nuclear e imunobiologia, embora não façam

parte do presente texto, também merecem enfoque especial e particularizado.

Estudos que comparam entre si os modelos de desenho podem contrapor de maneira mais objetiva vantagens e desvantagens numa tentativa de estabelecer melhor as indicações de cada um deles para as diversas classes de medicamentos. Do mesmo modo, aprimorar o conhecimento das vias moleculares e da diversidade de doença entre os tipos histológicos das neoplasias deve também auxiliar com a validação de biomarcadores que possam orientar a escolha e condução desses estudos.

A ética dos estudos de fase I merece ser lembrada destacando-se como principais desafios a questão do risco-benefício e do consentimento e entendimento dos participantes. A preocupação em evitar a toxicidade e o uso de doses subótimas está presente nos desenhos de estudo. Esse cuidado aliado à crescente individualização nas inclusões dos pacientes, a fim de proporcionar estudos com maior probabilidade de benefício, torna necessária a revisão do conceito de custo-benefício para esse grupo de pacientes oncológicos. Uma possibilidade para essa melhor avaliação pode ser a análise do impacto na qualidade de vida destes pacientes dos estudos de fase I. Em relação à adequada informação do paciente, o consentimento sobre o caráter experimental e da expectativa da terapia podem proporcionar uma escolha plena por parte do paciente. Cabe ressaltar que muitos, ao se voluntariar, tomam sua decisão para se manter esperançosos em tratamento ativo e também pelo altruísmo ao colaborar para promover o desenvolvimento de novas terapias.²⁶

Em conclusão, os estudos de fase I têm importância crescente no cenário atual da pesquisa clínica pela posição inicial na cadeia dos estudos clínicos que levam à aprovação de novos medicamentos. Acreditamos que maior divulgação sobre o tema e o conhecimento das principais características dos estudos de fase I podem aumentar o encaminhamento de pacientes a centros de pesquisa. Porque boa parte dos pacientes com tumores sólidos avançados apresentam doença incurável, a participação em

estudo de fase I pode ser uma estratégia terapêutica que oferece risco baixo e alguma chance de benefício.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a toda a equipe de pesquisa clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) pelo enorme empenho em trazer novos estudos de fase I para o Brasil com o objetivo de beneficiar não só nossa oncologia nacional, mas, principalmente, os pacientes oncológicos.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não possuem conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review. *Postgrad Med* 2011; 123(5):194–204.

2. Chabner BA. Early Approval for Highly Targeted Cancer Drugs. *NEJM* 2011; 364(12):1087-1089.

3. LoRusso PM, Boerner SA, Seymour L. An Overview of the Optimal Planning, Design, and Conduct of Phase I Studies of New Therapeutics. *Clin Cancer Res* 2010; 16(6):1710-1718.

4. Internet: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Ministério da Saúde. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica: República Dominicana, 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf

5. Ivy SP, Siu LL, Garret-Mayer E. Approaches do Phase I Clinical Trial Design Focused on Safety, Efficiency, and Selected Patient Populations: A Report from the Clinical Trial Design Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. *Clin Cancer Res* 2010; 16(6):1726-1736.

6. Sleijfer S, Wiemer E. Dose Selection in Phase I Studies: Why We Should Always Go for the Top. *JCO* 2008; 26(10):1576-1578.

7. Mandrekar SJ, Qin R, Sargent DJ. Model-based phase I designs incorporating toxicity

- and efficacy for single and dual agent drug combinations: Methods and challenges. *Stat Med.* 2010; 29(10):1077–1083.
8. Booth CM, Calvert AH, Giaccone G, Lobbezoo MW, Seymour LK, Eisenhauer EA. On behalf of the Task Force on Methodology for the Development of Innovative Cancer Therapies. Endpoints and other considerations in phase I studies of targeted anticancer therapy: Recommendations from the task force on Methodology for the Development of Innovative Cancer Therapies (MDICT). *Eur J Cancer* 2008; (44):19-24.
 9. Tolcher AW, Takimoto CH, Rowinsky EK. The Multifunctional, Multi-Institutional, and Sometimes Even Global Phase I Study: A Better Life for Phase I Evaluations or Just “Living Large”? *JCO* 2002; 20(21):4276-4278.
 10. Skolnik JM, Barrett JS, Jayaraman B, Patel D, Adamson PC. Shortening the Timeline of Pediatric Phase I Trials: The Rolling Six Design. *JCO* 2008; 26(2):190-195.
 11. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(10):708 -720.
 12. Iasonos A, O’Quigley J. Adaptive Dose-Finding Studies: A Review of Model-Guided Phase I Clinical Trials. *JCO* 2014; 32(23):2505-11
 13. Manji A, Brana I, Amir E, Tomlinson G, Tannock IF, Bedard PL, Oza A, Siu LL, Razak ARA. Evolution of Clinical Trial Design in Early Drug Development: Systematic Review of Expansion Cohort Use in Single-Agent Phase I Cancer Trials. *JCO* 2013; 31(33):4260-7.
 14. Hyman DM, Eaton AA, Gounder MM, Smith GL, Pamer EG, Hensley ML, Spriggs DR,

- Ivy P, Iason A. Nomogram to Predict Cycle-One Serious Drug-Related Toxicity in Phase I Oncology Trials. *JCO* 2014; 32(6):519-26
15. Bedard PL, Siu LL. Tilting the Balance of Dose Modification for Oral Anticancer Drugs? *JCO* 2014; 32(15):1537-9
16. Postel-Vinay S, Gomez-Roca C, Molife R, Anghan B, Levy A, Judson I, De Bono J, Soria JC, Kaye S, Paoletti X. Phase I Trials of Molecularly Targeted Agents: Should We Pay More Attention to Late Toxicities? *JCO* 2011; 29(13):1728-35.
17. Wagesa NA, Conawayb MR, O'Quigley J. Dose-finding design for multi-drug combinations. *Clin Trials* 2011; 8(4):380–389.
18. Horstmann E, McCabe MS, Grochow L, Yamamoto S, Rubinstein L, Budd T, Shoemaker D, Emanuel EJ, Grady C. Risks and benefits of phase 1 oncology trials, 1991 through 2002. *NEJM* 2005; 352(9):895-904.
19. Jardim DLF, Hess KR, Lorusso P, Kurzrock R, Hong DS. Predictive value of phase I trials for safety in later trials and final approved dose: analysis of 61 approved cancer drugs. *Clin Cancer Res* 2014; 20(2):281-8.
20. Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S, Piha-Paul SA, Naing A, Janku F, Luthra R, Ye Y, Wen S, Berry DA, Kurzrock R. Personalized Medicine in Phase I Clinical Trials Program: The MD Anderson Cancer Center Initiative. *Clin Cancer Res* 2012; 18(22):6373-83.
21. Jain RK, Lee JJ, Hong D, Markman M, Gong J, Naing A, Wheler J, Kurzrock R. Phase I

oncology studies: evidence that in the era of targeted therapies patients on lower doses do not fare worse. *Clin Cancer Res* 2010; 16(4):1289-97.

22. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, Rosenberg JE, Kantoff P, Raynaud F, Martins V, Lee G, Kheon T, Kim J, Molina A, Small EJ. Phase I Clinical Trial of the CYP17 Inhibitor Abiraterone Acetate Demonstrating Clinical Activity in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Received Prior Ketoconazole Therapy. *JCO* 2010; 28(9):1481-1488.

23. Tai WMD, Lim C, Ahmad A, Ong WS, Choo S, Lim WT, Tan EH, Tan DSW. Do elderly patients benefit from enrollment in phase I clinical trials? *JCO* 2013 (suppl; abstr 9509).

24. Schwandt A, Harris PJ, Hunsberger S, Deleporte A, Smith GL, Vulih D, Anderson BD, Ivy SP. The Role of Age on Dose-Limiting Toxicities in Phase I Dose-Escalation Trials. *Clin Cancer Res* 2014; 20(18): 4768-4775.

25. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, Easter MM, Grady C, Joffe S, Kass N, King NMP, Lidz CW, Miller FG, Nelson DK, Peppercorn J, Rothschild BB, Sankar P, Wilfond BS, Zimmer CR. Clinical Trials and Medical Care: Defining the Therapeutic Misconception. *PLoS Medicine* 2007; 4 (11):e324.

26. Agrawal M, Emanuel EJ. Ethics of Phase 1 Oncology Studies: Reexamining the Arguments and Data. *JAMA* 2003; 290(8):1075-1082.

TABELAS

Tabela 1: conceitos e terminologias empregadas nos estudos de fase I.

Termo em inglês	Sugestão para o português	Conceito
Dose limiting toxicities (DLTs)	Toxicidade dose-limitante (TDL)	Efeitos colaterais considerados relacionados a droga, inaceitáveis, limitando o aumento de dose.
Maximum tolerated dose (MTD)	Dose máxima tolerada (DMT)	Dose estabelecida a partir da ocorrência de TDL em determinada parcela da população do estudo; habitualmente preconizada quando da ocorrência de TDL em um terço ou mais dos participantes de uma etapa do escalonamento.
Recommended phase 2 dose (RP2D)	Dose recomendada para estudo de fase 2 (DRF2)	Dose que deverá ser utilizada nos estudos de fase 2 posteriores; habitualmente estabelecida a partir da DMT (a própria DMT ou uma dose abaixo da DMT) ou da dose biológica ideal (DBI).
Optimum biologic dose (OBD)	Dose biológica ideal (DBI)	Dose associada a um efeito pré-estabelecido em um biomarcador, por exemplo, a

		inibição de alvo ou parâmetro laboratorial desejado.
Dose lethal 10 (DL10)	Dose letal para 10% (DL10)	Dose que é capaz de matar 10% dos participantes.
Dose escalation cohort	Coorte de escalonamento de dose	Coortes iniciais de um estudo de fase I nas quais doses crescentes da droga em avaliação são administradas a pacientes a fim de determinar a DMT e/ou DRF2
Dose expansion cohort	Coorte de expansão de dose	Coortes de um estudo de fase I com uma dose fixa do agente para melhor avaliação de algum aspecto relevante (toxicidade, farmacodinâmica, farmacocinética ou atividade clínica)

TABELA 2: Principais desenhos de estudo de fase I.

Desenho	Descrição
3 + 3	Coortes de 3 pacientes recebendo doses crescentes – quando 1 tem TDL, incluem-se mais 3; a DRF2 é a dose correspondente à etapa anterior na qual 33% dos pacientes apresentaram TDL.
Titulação acelerada	Utilização de um modelo para acompanhamento de dose-toxicidade permitindo o escalonamento inicial mais rápido, e o escalonamento e desescalonamento para um mesmo paciente.
Escalonamento farmacologicamente guiado	Variação do modelo 3 + 3 com a utilização de análise de farmacocinética que permite escalonamento rápido de dose até atingir concentração alvo estabelecida em estudo pré-clínico ou a TDL, seguindo então com aumentos menores.
Rotação de 6	Modelo guiado por regra onde é permitido entre 2 a 6 pacientes por etapa, aumentando a velocidade de escalonamento e diminuindo a exposição a subdoses com menos pacientes nas primeiras etapas.

Reavaliação contínua Tratamento de coortes com dose inicial próxima a DMT (baseada em dado pré-clínico) e realização de estimativa da TDL baseada nos dados de cada novo paciente que entra em cada etapa de dose permitindo-se escalonamento e desescalonamento.

Escalonamento com controle de superdose Semelhante à reavaliação contínua, porém, com avaliação da probabilidade em exceder a DMT para cada etapa da dose - indicação de interrupção a partir de determinado valor crítico de probabilidade pré-especificado.

Tempo para evento Incorpora a avaliação de toxicidade e eficácia para determinar uma dose aceitável com base nas probabilidades de eficácia do tratamento (utilizando critérios de resposta padrão ou desfechos substitutos) e toxicidade.

TDL: Toxicidade Dose-Limitante; DRF2: Dose Recomendada para estudo de Fase 2; DMT: Dose Máxima Tolerada.

GRÁFICOS

Gráfico 1: número de estudos de fase I em tumores sólidos (adulto e pediátrico).



Gráfico 2: estudos de fase I com drogas-alvo e com combinação de drogas nos últimos

5 anos.

