

**Ensaio clínico ou  
tratamento padrão?**  
Opções para leucemias

**um dia  
destes  
é hoje**

 LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY™  
fighting blood cancers

## Boas-vindas e Introdução

**Ensaio clínico ou  
tratamento padrão?**  
Opções para leucemias

**um dia  
destes  
é hoje**

 LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY™  
fighting blood cancers

## John P. Leonard, médico

*Reitor Associado de Pesquisa Clínica*  
Weill Cornell Medical College  
Nova Iorque, NY

18 de março de 2015

## Abertura



- Assessoria
  - Celgene Corporation
  - Genentech, Inc.
  - Gilead Sciences, Inc.
  - Pharmacylics, Inc.
  - Seattle Genetics, Inc.
  - Spectrum Pharmaceuticals, Inc.

3

## Como são desenvolvidos os fármacos para leucemias

- Fundamentação pré-clínica: estudos de laboratório
- Farmacologia e fabricação
- Estudos em animais: toxicidade e eficácia
- **Estudos em seres humanos**
  - Fase I
  - Fase II
  - Fase III
  - Fase IV

4

## Desenvolvimento de fármacos para leucemias: desafios peculiares

- Diversidade de doenças
  - Abordagens terapêuticas variam da observação ao transplante de medula óssea
- Por que precisamos de novos tratamentos?
  - Aumentar a taxa de cura
  - Melhorar a sobrevivência
  - Minimizar a toxicidade e/ou os efeitos colaterais
- Doenças relativamente raras
  - Exige colaborações multicêntricas ou até mesmo internacionais
- Muitos dos fármacos existentes têm atividade significativa

*O custo do desenvolvimento de um fármaco pode ultrapassar vários milhões de dólares*

*Com o avanço obtido, aumenta o interesse em “pequenas doenças”*

5

## Estudos clínicos de fase I

- Histórico
  - Primeiros estudos realizados em seres humanos
  - Objetivo: definir a dose máxima tolerada de fármacos potencialmente ativos
  - CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO PRINCIPAL: TOXICIDADE
  - Geralmente estudos com um único grupo de pacientes com doença refratária
  - Muitas vezes, em torno de 20 pacientes
- Problemas de leucemias
  - Incomum realizar estudos de primeira administração em seres humanos leucêmicos
  - São mais comuns os estudos de fase I de “doenças específicas”
  - Novos agentes biológicos exigem novos delineamentos experimentais
    - A dose “biologicamente ativa” é mais adequada do que a dose máxima tolerada
  - Critério de avaliação principal: permanece a toxicidade

6

## Estudos clínicos de fase II

- Muito comuns em oncologia
  - Pode-se estudar várias doses e esquemas
  - Objetivo: determinar a atividade na doença
  - CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO PRINCIPAL: EFICÁCIA
  - Comum haver muitos estudos científicos correlatos
  - Em geral, estudos em grupo único de pacientes com diagnóstico recente ou doença refratária
  - Normalmente, entre 20 e 80 pacientes
- Estudo randomizado de fase II
  - Cada vez mais comum
  - Necessário quando não houver um grupo de “controle histórico”
  - Pode-se explorar diferentes fármacos ou combinações deles para determinar esquemas ideais para a fase III final
  - Critério de avaliação principal: eficácia, porém, dois grupos não comparados diretamente

7

## Estudos clínicos de fase III

- Estudos clínicos randomizados para avaliar a eficácia de forma definitiva
  - Dose única e esquema, determinados na fase II
  - Grande (> 100 pacientes) com poder estatístico substancial
  - CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO PRINCIPAL: EFICÁCIA
  - Muito poucos estudos científicos correlatos
- Placebo é raramente utilizado em oncologia
  - Cuidados padrão costumam constituir o grupo controle
  - Inúmeros exemplos em linfomas de importância nos estudos clínicos randomizados de fase III
  - A FDA poderá permitir um estudo clínico de grupo único se não houver nenhum padrão claro de atendimento (especialmente relevante para as doenças raras)

FDA (Food and Drug Administration, dos EUA)

8

## Lições sobre leucemias aprendidas nos estudos clínicos de fase III

- CHOP é o padrão para o LNH agressivo
  - Estudo sobre linfomas de alta prioridade
  - CHOP *versus* MACOP-B *versus* m-BACOD *versus* ProMACE-CytaBOM
  - Resultados equivalentes, exceto para toxicidade
- ABVD é o padrão para o estágio avançado de linfoma de Hodgkin
- CHOP reduzido, com radiação, é suficiente para o LNH localizado e agressivo
  - CHOP x3 + XRT *versus* CHOP x 8
  - Resultados superiores nos grupos com terapias de combinação

**ABVD**, doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina; **CHOP**, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; **MACOP-B**, metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, bleomicina; **m-BACOD**, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona, metotrexato e leucovorina; **LNH**, linfoma não-Hodgkin; **ProMACE-CytaBOM**, ciclofosfamida, doxorubicina, citarabina, etoposido, bleomicina, vincristina, metotrexato e prednisona; **XRT**, radioterapia.

9

## Lições sobre oncologia originadas de estudos clínicos de fase III

- Papel da quimioterapia em altas doses e de transplante autólogo de células-tronco no câncer de mama de alto risco

10

## R-CHOP para Linfoma Difuso de Células B Grandes

Resumo de 4 grandes estudos clínicos randomizados

- R-CHOP produziu uma melhora estatística e clinicamente significativa na remissão e sobrevida em comparação com CHOP
- Benefício visto em todas as faixas etárias e todos os riscos do LNH.  
Pacientes de baixo risco podem obter os maiores benefícios
- Nenhum papel para o rituximabe de “manutenção” após quimioterapia se o R-CHOP for administrado no início

R-CHOP, rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

11

## Estudos clínicos de fase III recentes nos EUA sobre linfoma

- Linfoma de Hodgkin
  - ABVD *versus* Stanford V
- Linfoma agressivo
  - R-EPOCH *versus* R-CHOP
  - ASCT precoce *versus* tardio
- Linfoma folicular
  - Estudo RESORT
  - R-CHOP *versus* CHOP + tositumomabe I-131
  - Vacina de idiotipos de imunoglobulinas (placebo)

ABVD, doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina; INITIO, transplante de células-tronco autólogas; CHOP, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; R-EPOCH, etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, rituximabe; R-CHOP, rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

12

## Estudos clínicos de fase IV

- Estudos “pós-comercialização”
  - Grupos maiores de pacientes para determinar perfil de toxicidade adicional (exigido pela FDA para aprovação)
  - Novas indicações
  - Novos esquemas
  - Novas vias de administração

FDA (Food and Drug Administration, dos EUA)

13

## Projetos laboratoriais de correlação

- “Bancos” de tumor e soro
  - Aumentando em importância
  - Novos regulamentos exigem consentimentos extensos
  - Importância na avaliação da “terapia alvo-dirigida”

*Tão importante para o futuro da pesquisa de leucemias como participar de grandes estudos clínicos*

14

## Quem conduz os estudos clínicos?

- Patrocinador (organizador)
  - National Cancer Institute
  - Grupos cooperativos (CALGB/Alliance, SWOG, ECOG)
  - Empresas farmacêuticas
  - Grupos de centros de ensino e tratamento
  - Centros de ensino e tratamento individuais
- Pesquisador (centro local)
  - Centros de ensino/centros universitários de medicina
  - Hospitais de grande porte
  - Hospitais de pequeno porte e clínicas
  - Consultórios clínicos de pequeno porte
- Virtualmente, todos os médicos “especialistas em leucemias” estão realizando estudos

15

## Vantagens para a pesquisa

- Acesso a novos fármacos
- Atendimento médico “de ponta”
- Padronização do estadiamento e acompanhamento
- Abordagem de equipe para o atendimento médico
  - Enfermeiros com atendimento dedicado ao estudo; gerente de dados; outros médicos
  - Atenção a detalhes
- Altruísmo
- Expectativas razoáveis
  - Compreensão total dos fundamentos e objetivos do estudo clínico
  - Garantias de que você pode deixar o estudo se novas informações ficarem disponíveis
  - Resultados de pesquisa clínica
    - Paciência....

16



## Mitos sobre pesquisa clínica

- Todas as pesquisas clínicas são realizadas em centros de ensino médico
- Uso de placebo e desvio com relação ao atendimento padrão
- Pesquisa clínica aumenta o custo do atendimento médico
- Todos os tratamentos administrados nos estudos clínicos são gratuitos

17

## Estudos clínicos sobre câncer

- Aproximadamente 1% a 2% do total de pacientes se inscrevem em estudos clínicos
- Estudos clínicos do grupo cooperativo do NCI de 1998 a 1999
  - 35% dos participantes têm 60 anos ou mais
  - 17% dos participantes têm 70 anos ou mais

NCI, National Cancer Institute.

18

## Por que os pacientes não se inscrevem em estudos clínicos?

- Possibilidades
  - Falta de conhecimento (do paciente e do médico)
  - Natureza do tratamento
  - Acreditam que eles não estão na etapa final e não precisam dos estudos
  - Medo de tratamentos não comprovados
  - Excluídos por doenças comórbidas
  - Complexidades do delineamento experimental do estudo e necessidade de procedimentos
  - Problemas com a percepção do benefício
  - Apoio financeiro, logístico e social insuficientes
  - Distância
  - Incentivos ou falta de incentivos financeiros aos médicos

19

## Lentidão no recrutamento para estudos clínicos sobre câncer causa morte desnecessária dos pacientes

- Estudo nacional dos EUA CHOP *versus* R-CHOP no LDGCB
  - 600 pacientes, recrutados em todo o país durante mais de 3 anos
  - Para concluir um ano mais cedo, seria necessário 100 pacientes a mais/ano em todo o país
  - Equivale a aproximadamente 1 a 2 pacientes/centro
- Melhoria de 20% nas taxas de cura
  - Durante um ano, 20.000 pacientes foram diagnosticados com LDGCB nos EUA
  - A conclusão do estudo um ano antes poderia ter salvo a vida de um número estimado de 4.000 pacientes

CHOP, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; R-CHOP, rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; LDGCB, linfoma difuso de células B grandes.

20

## Um estudo clínico é bom para você?

- Pergunte ao seu médico
  - Ele participa?
  - Se não participa, ele pode encaminhá-lo para alguém que participe para falar sobre o assunto?
  - A maioria dos centros especializados em leucemias participam
- Ajuda
  - LLS ([www.LLS.org](http://www.LLS.org)) e outras organizações
  - [Internet/clinicaltrials.gov](http://Internet/clinicaltrials.gov)
  - Sites de empresas
- Pelo menos, os estudos clínicos devem ser considerados para cada situação

21

## Ensaio clínico ou tratamento padrão?

Opções para leucemias

## Sessão de Perguntas e Respostas

Os slides do palestrante estão disponíveis para download em [www.LLS.org/programs](http://www.LLS.org/programs)

22

## Ensaio clínico ou tratamento padrão?

### Opções para leucemias

A Sociedade de Leucemia e Linfoma (LLS) oferece:

- Bate-papos on-line semanais, ao vivo, são moderados por um assistente social especializado em oncologia e servem de fórum amigável para compartilhar experiências.

➤ **SITE DA WEB:** [www.LLS.org/chat](http://www.LLS.org/chat)

- Programa (Co-Pay) de auxílio a pagamentos oferece assistência financeira a pacientes qualificados e com câncer para auxiliar nas despesas relacionadas com o tratamento e os prêmios de seguro. Pacientes podem fazer a solicitação on-line ou por telefone com um especialista do Co-Pay.

➤ **SITE DA WEB:** [www.LLS.org/copay](http://www.LLS.org/copay)

➤ **TELEFONE GRATUITO:** (877) LLS-COPAY

- Para obter mais informações sobre leucemias e outros programas da LLS, entre em contato com um especialista em informação da LLS.

➤ **E-MAIL:** [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org)

➤ **TELEFONE GRATUITO:** (800) 955-4572

23