



Estudos de fase pré-clínica, fase 0 e fase 1

Doenças Oncológicas 1 - Tumores sólidos

Alexandre Bakanovas
Beatriz Chang



Estudos Pré-Clínicos

-São realizados testes *in vitro* de um novo fármaco, de uma proteína ou de um novo complexo (o qual ainda não há evidências concretas sobre sua efetividade). Neste testes, utilizam-se células de interesse, microorganismos causadores da doença.

Ex: Suplementação com corpos cetônicos para o tratamento de gliomas.



Estudos Pré-Clínicos

Além do teste *in vitro*, é necessário também a realização do teste *in vivo*, visto que, por ser um novo composto, uma nova terapia, é necessário saber como será suas propriedades no corpo humano. Em geral, ratos são utilizados nesta fase, porém, dependendo de sua finalidade, outros animais podem ser utilizados ou, até mesmo, não ter a necessidade de um animal vivo.



Estudo de fase 0

Quanto a este tópico, são selecionados pacientes que possuam as características necessárias ao estudo e, com base em toda a pesquisa realizada anteriormente ao teste clínico, é feito o estudo e desenho de administração do fármaco para estes pacientes.

Ex: Administração de AZD1775 (proteína inibidora de quinase nuclear) no tratamento de pacientes, acima de 18 anos, com glioblastoma.



Estudo de fase 1

Tipo de Estudo: Sem objetivos terapêuticos;

Objetivo: Avaliação inicial de Segurança e Tolerabilidade do novo fármaco; Perfil Farmacocinético e Farmacodinâmico (mecanismos de ADME);

População: Voluntários saudáveis e por vezes indivíduos com patologia grave (Oncologia e SIDA) 20-80 pessoas;

Duração: Semanas.



Estudo de fase 1 - ZD1839

O desenvolvimento clínico do ZD1839 (Iressa; AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE) foi iniciado com base em fortes estudos pré-clínicos que mostraram respostas antitumorais em uma variedade de tipos de tumores sólidos e estabeleceram sua biodisponibilidade e tolerabilidade oral.

Nos ensaios de fase I, o ZD1839 foi investigado em pacientes com uma ampla variedade de tumores sólidos que geralmente expressam o fator de crescimento epidérmico receptor-tirosina-quinase. Mais de 250 pacientes com doença refratária avançada foram incluídos nos estudos da fase I;

Os perfis farmacocinéticos apoiaram a dose oral diária e indicaram que foram alcançadas concentrações plasmáticas biologicamente ativas nas doses estudadas.

Os resultados farmacodinâmicos em biópsias de pele mostraram que o ZD1839 produziu inibição do fator de crescimento epidérmico receptor-tirosina-quinase nesses pacientes.



Estudo de fase 1 - ZD1839 (2003)

Respostas tumorais duráveis e doença estável foram observadas com o tratamento com ZD1839 em pacientes com CPCNP avançado.

Os sintomas relacionados ao Carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) também pareceram melhorar rapidamente em alguns pacientes. Foi observado um tempo de terapia prolongada para outros tipos de tumores além do CPCNP, incluindo câncer de próstata refratário a hormônios, câncer colorretal, cabeça e pescoço, mama, ovário e rim.

Os resultados promissores da fase I observados em pacientes altamente pré-tratados com CPNPC avançado e outros tumores sólidos justificaram a investigação em ensaios clínicos de fase II / III nessas populações.

Medicamento lançado em 2014.



Estudo de fase 1 - Iressa (Bula 2017)

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? IRESSA é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, que têm mutações de ativação do receptor de fator de crescimento epidérmico tirosina quinase (EGFR)

IRESSA é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC), localmente avançado ou metastático que receberam previamente quimioterapia ou que não podem receber quimioterapia.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? O uso contínuo de IRESSA inibe o crescimento do câncer de pulmão de não-pequenas células.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? A dose recomendada de IRESSA é de um comprimido de 250 mg uma vez ao dia, por via oral, podendo ser administrado com ou sem a ingestão de alimentos, de preferência no mesmo horário todos os dias.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/06/2014	0475025140	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	0475025140	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	RESULTADOS DE EFICÁCIA COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 250 mg
06/02/2015	0179874150	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2015	0179874150	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2015	RESULTADOS DE EFICÁCIA ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 250 mg
20/04/2016	1587988167	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2016	1587988167	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2016	CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS REAÇÕES ADVERSAS	VP E VPS	Comprimidos revestidos de 250 mg
20/06/2017	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2016	1839694161	1434 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de local de fabricação do fármaco	01/03/2017	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimidos revestidos de 250 mg



Referências

NOORLAG, L.; DE VOS, F. Y.; KOK, A.; BROEKMAN, M. L. D.; SEUTE, T.; ROBE, P. A.; SNIJDERS, T. J. Treatment of malignant gliomas with ketogenic or caloric restricted diets: A systematic review of preclinical and early clinical studies. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 5, p. 1986–1994, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.10.024>>.

SANAI, N.; LI, J.; BOERNER, J.; STARK, K.; WU, J.; KIM, S.; DEROGATIS, A.; MEHTA, S.; DHARUV, H. D.; HEILBRUN, L. K.; BERENS, M. E.; LORUSSO, P. M. Phase 0 trial of azd1775 in first-recurrence glioblastoma patients. **Clinical Cancer Research**, v. 24, n. 16, p. 3820–3828, 2018.

LORUSSO, PM. Phase I studies of ZD1839 in patients with common solid tumors. **Seminars in Oncology**, 2003 Feb;30(1 Suppl 1):21-9. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12644981>>

Fases dos ensaios clínicos. Disponível em:

<<https://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos-profissionais-de-saude/fases-dos-ensaios-clinicos/>>

AstraZenica. Bula IRESSA. Disponível em:

<<https://www.bifarma.com.br/manual/iressa-250mg-com-30-comprimidos-revestidos-manual.pdf>>