

o motivo central de nossas dúvidas clínicas deve estar centrado no paciente, o que inclui a avaliação de prescrições tradicionais, desprovidas de benefício real e com potenciais danos.

A pesquisa clínica, por ensaio clínico randomizado, comparando o uso profilático de ranitidina ao do placebo em pacientes hospitalizados, sob menor regime de estresse definirá se há benefício, e quais são os danos estimados.

**JOÃO VÍTOR SILVA HOLTZ**

**LUIZ MAURICIO GRANDI**

**PAULO RAFAEL ECCLISSATO**

**WANDERLEY MARQUES BERNARDO**

#### Referências

1. Kuusela AL, Ruuska T, Karikoski R, Laippala P, Ikonen RS, Janas M, et al. A randomized, controlled study of prophylactic ranitidine in preventing stress-induced gastric mucosal lesions in neonatal intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 346-51.
2. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 791-7.
3. Koelz HR, Aeberhard P, Hassler H, Kunz H, Wagner HE, Roth F, et al. Prophylactic treatment of acute gastroduodenal stress ulceration. Low-dose antacid treatment without and with additional ranitidine. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 1147-52.

## Medicina Farmacêutica

### QUAIS SÃO OS OBJETIVOS CLÍNICOS QUE DETERMINAM A EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS EM ONCOLOGIA?

As agências regulatórias recomendam os objetivos de eficácia que devem ser utilizados em estudos clínicos para que os medicamentos no tratamento de pacientes com câncer possam ser aprovados. Serve como um guia, mas os aplicantes podem agendar reuniões multidisciplinares antes de submeterem os protocolos sobre novos medicamentos.

#### **A. Sobrevida global (Overall Survival [OS]):**

É “o tempo desde a randomização do paciente até sua morte por qualquer etiologia” e considerada o desfecho/objetivo mais confiável e preferível, por ser preciso e fácil de medir por meio da data do óbito.

#### **B. Progressão do tumor**

1. Sobrevida livre de progressão (*Progression-Free Survival [PFS]*)

É “o tempo desde randomização até a progressão objetiva do tumor ou morte” e o objetivo clínico regulatório preferido, pois, como inclui mortes, pode ser melhor relacionado com sobrevida global. Pode refletir crescimento tumoral e ser determinado antes da sobrevida global. Sua metodologia deve ser descrita no protocolo de estudo, assim como o critério de progressão tumoral a ser seguido (RECIST por exemplo).

2. Tempo até progressão (*Time To Progression [TTP]*).  
É “o tempo desde randomização até progressão objetiva do tumor”.

3. Sobrevida livre de doença (*Disease-Free Survival [DFS]*)  
É “o tempo desde a randomização até a recorrência do tumor [local ou a distância] ou morte por qualquer etiologia”. Usa-se mais frequentemente no tratamento adjuvante, após cirurgia definitiva ou radioterapia (tratamento adjuvante hormonal ou citotóxico em câncer de mama, por exemplo). Seu prolongamento representa benefício clínico se a magnitude do benefício excede a toxicidade do tratamento adjuvante.

4. Resposta objetiva (*Objective Response Rate [ORR]*)  
É “a proporção de pacientes com diminuição do tumor”. A duração da resposta é determinada desde a resposta inicial até a documentação da progressão do tumor. É “a soma das repostas parciais mais as respostas completas”, uma medida direta da atividade anti-tumoral do medicamento, e pode ser avaliada em estudo de braço único.

#### **C. Determinação de sintomas**

Melhora de sintomas (ganho de peso, melhora da falta de ar, etc.) tem sido considerada como um benefício clínico. No entanto, as medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde (*Health Related Quality of Life [HRQL]*) não têm sido consideradas como desfecho/objetivo primário de eficácia em oncologia.

#### 1. Objetivos sintomas específicos

A compilação de vários objetivos clínicos, como por exemplo o tratamento de metástases ósseas, pode ser aceita se forem compilados todos os eventos relacionados ao esqueleto, como fraturas patológicas, necessidade de radioterapia óssea, cirurgia ortopédica ou compressão da medula.

#### **D. Marcadores biológicos**

Geralmente, os marcadores biológicos sanguíneos, ou outros fluidos corpóreos, não têm servido como objetivos primários para a aprovação dos medicamentos oncológicos, embora níveis de paraproteína no sangue e urina têm sido utilizados como parte do critério de resposta em mielomas.

O FDA tem aceito marcadores tumorais como elementos de objetivos compostos, como por exemplo a deteriorização do “performance status” (PS), ou a obstrução intestinal associada ao aumento de CA-125, considerados como progressão da doença em pacientes com câncer de ovário.

**MARCELO MAROTTI**

#### Referências

1. FDA approval of new cancer treatment uses for marketed drug and biological products. U S Food and Drug Administration. [cited 2007 sept]. Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

**Comparação entre os diferentes desfechos/objetivos clínicos em oncologia**

<b>Objetivos</b>	<b>Evidência regulatória</b>	<b>Metodologia do estudo</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<b>Sobrevida global</b> (Overall Survival [OS])	Benefício clínico para aprovação regular.	Randomizado. Duplo-cego não é essencial.	Medida direta do benefício aceita universalmente. Facilmente e precisamente mensurável.	Pode necessitar de estudos grandes. Pode ser afetado por tratamentos cruzados (cross over) e seqüenciais. Inclui mortes não relacionadas ao câncer.
<b>Sobrevida livre de progressão e tempo até progressão</b> (Progression-Free Survival [PFS]) Time To Progression [TTP]	Benefício clínico para aprovação regular ou acelerada*.	Randomizados essencial. Duplo cego preferível. Revisão cega recomendada.	Amostra pequena e curto acompanhamento necessários, comparado com estudos de sobrevida. Medida de doença estável incluído. Não são afetados tratamentos cruzados (cross over) subsequentes tratamentos. Baseados geralmente em determinações objetivas e quantitativas.	Não é estatisticamente validado para sobrevida em todos os cenários. Não é precisamente mensurado, sujeito a viés, especialmente em estudos abertos. Definições variam entre os estudos. Avaliações radiológicas ou outras frequentes. Envolve avaliações pré-determinadas entre os braços de tratamento.
<b>Sobrevida livre de doença</b> (Disease-Free Survival [DFS])	Benefício clínico para aprovação regular ou acelerada*.	Randomizados essencial. Duplo cego preferível. Revisão cega recomendada.	Amostra pequena e curto acompanhamento necessários, comparado com estudos de sobrevida.	Não é estatisticamente validado para sobrevida em todos os cenários. Não é precisamente mensurado, sujeito a viés, especialmente em estudos abertos. Definições variam entre os estudos.
<b>Resposta objetiva</b> (Objective Response Rate [ORR])	Benefício clínico para aprovação regular ou acelerada*.	Randomizados ou braço único. Comparativo eduplo-cego preferível. Revisão cega recomendada.	Pode ser determinado em estudos com braço único. Amostra pequena e curto acompanhamento necessários, comparado com estudos de sobrevida.	Não é uma medida direta do benefício. Não é uma medida abrangente de atividade do medicamento. Somente uma parte dos pacientes serão beneficiados.

\*Aprovação acelerada (21 CFR, parte 314, sub parte H e 21 CFR Parte 601, sub parte E) permite o uso de objetivos adicionais para aprovação de medicamentos ou produtos biológicos que visam o tratamento de doenças sérias ou com perigo de morte, que demonstrem melhora sobre os tratamentos disponíveis, ou oferece um tratamento inexistente anteriormente.

2. FDA Modernization Act of 1997. [cited 2007 sept]. Available from: <http://www.fda.gov/cder/fdama/default.htm>.

3. ICH guidance for industry E9: statistical principles for clinical trials. [cited 2007 sept]. Available from: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>.

4. RECIST. Response evaluation criteria in solid tumors. RECIST questions & answers. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. [cited 2007 sept]. Available from: <http://www.eortc.be/recist/>.

5. EMEA. European Medicine Agency. [cited 2007 sept]. Available from: <http://www.emea.europa.eu>.