

Os ensaios clínicos e o registro de anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos no Brasil

Cecilia Ferreira da Silva,¹ Miriam Ventura da Silva² e Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro³

Como citar

Silva CF, Silva MV, Osorio-de-Castro CGS. Os ensaios clínicos e o registro de anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos no Brasil. Rev Panam Salud Publica. 2016;39(3):149-56.

RESUMO

Objetivo. Analisar o percurso dos ensaios clínicos com anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos realizados em instituições brasileiras de 2003 a 2012.

Método. Neste estudo retrospectivo e descritivo, realizou-se um levantamento junto aos repositórios ClinicalTrials.gov e ReBEC. Foram incluídos ensaios de fase II ou III com participação do Brasil e registro em pelo menos um dos repositórios. Após a seleção dos ensaios, foi investigada a trajetória dos anticorpos monoclonais e biomedicamentos desde a pesquisa até o registro sanitário junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA).

Resultado. Nove ensaios foram selecionados, todos randomizados controlados. Oito eram de fase III e um de fase II. Dois ensaios utilizaram cegamento duplo e sete eram abertos. Todos apresentaram recrutamento para ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos. A média de recrutamento foi de 985,2 pacientes. Sete ensaios estavam finalizados e dois haviam sido encerrados prematuramente. Todos os ensaios foram financiados por indústrias farmacêuticas não brasileiras e enfocaram câncer renal, colorretal, gástrico, de pulmão (não pequenas células), linfoma não-Hodgkin e melanoma, envolvendo a utilização de cetuximabe, figitumumabe, ipilimumabe, rituximabe, bevacizumabe e interferon alfa-2a. A FDA foi a primeira agência a registrar os medicamentos, seguida pela EMA, a não ser no caso do interferon alfa-2a, recusado pela EMA. Não foi possível avaliar o ano de aprovação no Brasil pela Anvisa.

Conclusão. A participação do Brasil nos ensaios clínicos com anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos é insuficiente. A limitação do conteúdo disponível sobre os estudos, histórico de registro e outros elementos relevantes é uma fragilidade importante das fontes consultadas.

Palavras-chave

Pesquisa clínica; ensaio clínico; oncologia; anticorpos monoclonais; Brasil.

Há duas décadas, a maior parte das pesquisas clínicas com medicamentos era realizada em países desenvolvidos. Porém, com as pressões para acelerar o

processo de desenvolvimento de fármacos, os estudos passaram a ser conduzidos em um número maior de países e regiões (1). De acordo com dados do ClinicalTrials.gov, o repositório de ensaios clínicos dos National Institutes of Health (NIH, Estados Unidos), em outubro de 2015 havia 7 046 estudos clínicos registrados na América do Sul, dos quais 4 851 (68,84%) tinham participação do Brasil (2).

No Brasil, considera-se importante a realização de pesquisas clínicas (3) para

a captação de recursos, a capacitação profissional de pesquisadores (4) e o fortalecimento do setor produtivo. No cenário das pesquisas clínicas, o câncer destaca-se em função de seu perfil epidemiológico. É uma das principais causas de morte no mundo (5) e no Brasil representa a segunda causa de morte por doenças (6). Estimam-se 596 000 novos casos de câncer no Brasil em 2016, incluindo os casos de pele não melanoma. Os tipos mais incidentes na população

¹ Instituto Nacional de Câncer, Área Representativa de Pesquisa Clínica, Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Correspondência: cecilia.silva@inca.gov.br

² Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos de Saúde Coletiva, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Departamento de Política de Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

brasileira serão os tumores de próstata (61 200), mama feminina (57 900), cólon e reto (34 200), traqueia, brônquio e pulmão (28 100), estômago (20 500) e colo do útero (16 300) (6).

Terapias com alvo molecular — fármacos que agem seletivamente sobre as células tumorais — têm sido a principal estratégia das pesquisas que buscam definir esquemas terapêuticos mais eficazes e menos tóxicos (7). Descortinam-se assim um mercado promissor para os biomedicamentos e anticorpos monoclonais e a simultânea necessidade de realização de pesquisas clínicas com essas classes de fármacos.

Múltiplos aspectos precisam ser levados em conta na pesquisa clínica em oncologia, tais como tipo de câncer estudado, metodologia empregada, quais países estarão envolvidos, quem são os patrocinadores e como serão disponibilizados os resultados do ensaio, entre outros. Portanto, embora seja reconhecida a necessidade desses estudos, é preciso garantir uma avaliação adequada da qualidade e da relevância científica e social da pesquisa.

A execução de pesquisas clínicas de medicamentos no Brasil é regulamentada eticamente pelos comitês de ética em pesquisa (CEP) em cada instituição e, quando aplicável, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (8). A regulamentação técnica é responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (9).

A análise realizada pela Anvisa aplica-se a todos os ensaios clínicos com medicamentos que tenham desenvolvimento clínico integral ou parcial no Brasil, os quais poderão posteriormente subsidiar o registro de medicamentos no país (9). A partir do registro no país, os medicamentos podem ser comercializados ou incorporados ao sistema público de saúde. A incorporação tecnológica e a pactuação dos gestores da saúde (Ministério da Saúde e secretarias estaduais e municipais de saúde) quanto ao fornecimento na rede pública são etapas indispensáveis para o acesso universal à nova tecnologia (10).

Nesse contexto, para além de aspectos econômicos e tecnológicos, cumpre analisar a segurança dos ensaios e das tecnologias ofertadas no país. Assim, o objetivo do presente estudo foi traçar um panorama dos ensaios clínicos envolvendo biomedicamentos e anticorpos monoclonais para câncer no Brasil no período de 10 anos entre 2003 e 2012.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo exploratório, de desenho observacional, retrospectivo e descritivo, buscou caracterizar os ensaios clínicos de anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos realizados no Brasil de 2003 a 2012 e traçar a trajetória dos fármacos até o seu registro.

Para busca dos ensaios clínicos foram selecionados dois repositórios endossados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) através da plataforma *International Clinical Trials Registration Platform* (ICTRP) e pelo *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE): um internacional, o repositório ClinicalTrials.gov, e outro nacional, o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). O ClinicalTrials.gov, vigente desde 2000, foi o primeiro repositório a atender os critérios do ICMJE (11) para registro público de ensaios e passou a representar um dos repositórios mais relevantes em todo o mundo. O ReBEC vigora desde dezembro de 2010. Em 2012, passou a ser obrigatória no Brasil a apresentação do comprovante de registro de ensaio clínico nesse repositório. Optou-se pela utilização do termo “ensaio clínico”, conforme definição da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) (12), para caracterizar os estudos selecionados, a fim de minimizar a confusão com “pesquisa clínica” e “estudos clínicos”.

O levantamento de dados junto aos repositórios foi realizado em outubro de 2013 com base nas seguintes palavras-chave: “cancer/câncer”, “oncology/oncologia” e “neoplasm/neoplasia”. Foram incluídos os ensaios com registro em pelo menos um dos repositórios no período de 2003 a 2012 e os ensaios de fase II ou III com participação do Brasil.

Foram coletadas as seguintes informações: número de registro do ensaio no repositório, disponibilidade de resultados do estudo no repositório, nome do fármaco avaliado, topografia do câncer, modelo de intervenção e uso de placebo, número de pacientes recrutados, data do registro no repositório, data da última atualização, data de início do ensaio, data estimada de término do ensaio, desfecho primário, patrocinador, condição de recrutamento, países com recrutamento e local de realização no Brasil. Foram excluídos: 1) os ensaios envolvendo intervenção terapêutica não específica para o tratamento de câncer, ou não envolvendo anticorpo monoclonal ou

biomedicamento; 2) ensaios repetidos nas duas bases; 3) ensaios sem informação sobre resultados; e 4) ensaios com recrutamento de participantes de pesquisa ainda ativo, não iniciados ou não concluídos. Após extração dos ensaios nos repositórios, os princípios ativos foram identificados e categorizados pela *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC) (13).

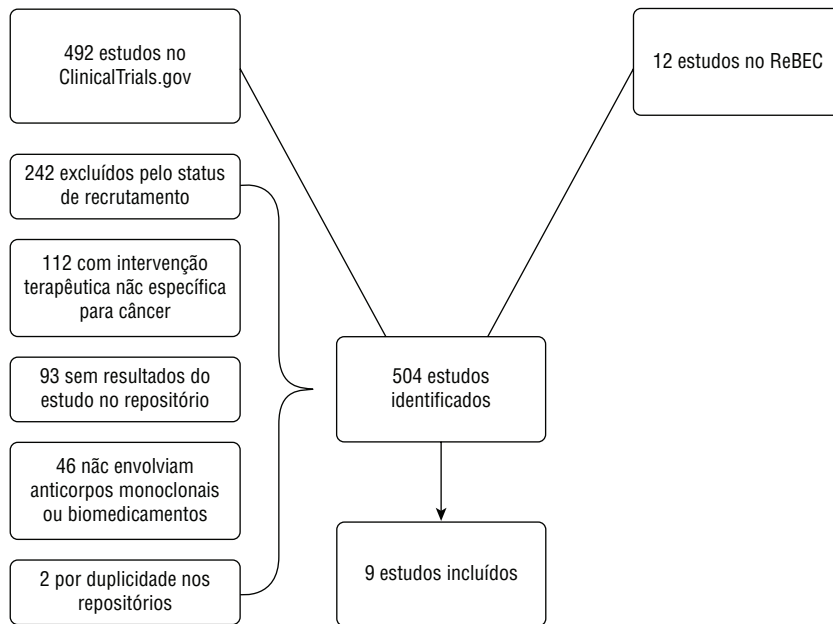
A partir da identificação dos ensaios, foi realizada uma investigação da trajetória dos anticorpos monoclonais e biomedicamentos desde a pesquisa até o registro sanitário. Para tanto foram pesquisados os medicamentos registrados pela Anvisa, *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA). Essa busca foi feita pelo nome do fármaco/medicamento.

No site da Anvisa, essa busca envolveu acesso a dois ambientes virtuais: “consulta ao produto” (http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto_correlato/consulta_correlato.asp), para consulta da data de aprovação do medicamento, e “bulário eletrônico” (http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp), para consulta da última revisão do registro. A busca na FDA ocorreu através da ferramenta “approved drug products” (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name). Na EMA, a busca foi através da guia “find medicine” (<http://www.ema.europa.eu/ema/>). Foram consideradas como variáveis de interesse: nome do fármaco/medicamento, princípio ativo, fabricante e data do registro. A análise foi parcial nos casos em que houve falta de identificação do princípio ativo ou medicamento ou do centro condutor da pesquisa.

Foi adotada uma abordagem quantitativa dos dados, que incluiu análises da informação agregada, estatística descritiva e medidas de tendência central. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP) (CAAE 20361613.9.0000.5240).

RESULTADOS

Foram selecionados 492 estudos no repositório ClinicalTrials.gov e 12 no ReBEC (figura 1). Nove ensaios foram incluídos na análise após aplicação dos critérios de elegibilidade. Destaca-se que um ensaio foi parcialmente avaliado por

FIGURA 1. Fluxo de seleção em ClinicalTrials.gov e ReBEC de ensaios clínicos envolvendo anticorpos monoclonais e biomedicamento com participação do Brasil

falta de identificação do fármaco de intervenção. A identificação de ensaios e fármacos está descrita na tabela 1 e os resultados clínicos obtidos pelos ensaios estão descritos na tabela 2.

Todos os nove ensaios avaliados eram randomizados controlados. Oito eram de fase III e apenas um de fase II. Dois ensaios utilizaram cegamento duplo e os demais eram abertos (*open-label*, ou seja, tanto o pesquisador quanto o participante conheciam o tratamento utilizado). Todos os ensaios apresentaram recrutamento para ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos. A idade máxima (79 anos) foi informada por apenas um ensaio. A média de recrutamento foi de 985,2 pacientes, variando de 302 a 1 861.

Sete ensaios estavam finalizados e dois haviam sido encerrados prematuramente. As razões de encerramento descritas foram a alta probabilidade de não cumprimento do objetivo primário do estudo (NCT00673049) e a relação desfavorável entre benefício/risco (NCT00486759).

Os desfechos clínicos primários avaliados foram: sobrevida livre de progressão ($n = 4$), sobrevida global ($n = 4$) e taxa de melhor resposta ao tratamento ($n = 1$). O tempo médio de condução dos ensaios foi de 5,5 anos (desvio padrão, DP: 0,944), variando de 4,1 a 6,8 anos entre o início do recrutamento de participantes e a divulgação dos primeiros resultados. Todos os ensaios foram financiados por

indústrias farmacêuticas não brasileiras. Os ensaios enfocaram câncer colorretal, gástrico e de pulmão (não pequenas células), linfoma não-Hodgkin, melanoma e câncer renal, com utilização de cinco anticorpos monoclonais — cetuximabe, figitumumabe, ipilimumabe, rituximabe e bevacizumabe — e um biomedicamento — interferon alfa-2a.

A tabela 3 apresenta as informações sobre o registro dos medicamentos nas agências reguladoras. A FDA aparece como primeira agência a realizar o registro dos medicamentos originados a partir dos fármacos estudados, seguida pela EMA, a não ser no caso do interferon alfa-2a, recusado pela EMA. O intervalo máximo entre as aprovações por FDA e EMA foi de 1 ano, com média de 0,5 ano. Não foi possível avaliar o ano de aprovação no Brasil pela Anvisa, uma vez que a Agência oferece uma data de publicação (sem deixar claro se a data se refere a aprovação original ou renovação) e uma data de revisão (no bulário eletrônico), sem histórico do registro.

Nos nove ensaios, participaram instituições de 58 países. Brasil, França e Inglaterra participaram de todos os ensaios. Alemanha, Argentina, Austrália, Itália e Polônia tiveram participação em oito ensaios (88,9%). Cinco ensaios tiveram a participação de instituições nos Estados Unidos (55,6%). Dos 40 centros de pesquisa brasileiros que participaram

na condução dos ensaios, foi possível identificar 22, 19 dos quais (47,5%) localizados no estado de São Paulo e 10 (25%) no estado do Rio Grande do Sul.

DISCUSSÃO

Um dos desafios da oncologia é ampliar a disponibilidade de medicamentos e procedimentos terapêuticos, o que enseja a captação de recursos, a capacitação profissional de pesquisadores (4) e a realização no país de pesquisas (estudos de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade) que gerem evidências científicas consistentes e contribuam para o processo de incorporação de tecnologias pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (14). Neste estudo, apenas nove ensaios clínicos com anticorpos monoclonais e biomedicamentos em oncologia foram identificados entre 2003 e 2012 no Brasil. Os tipos de câncer envolvidos — colorretal, gástrico, linfoma não-Hodgkin, melanoma, pulmão não pequenas células e renal — possuem altas taxas de incidência no país (6, 15), justificando a realização dessas pesquisas. Apesar disso, o número de ensaios está aquém do necessário, dada a importância dessa classe de antineoplásicos. Destaca-se que não houve qualquer ensaio para câncer de mama ou de próstata, os de maior incidência no sexo feminino e masculino, respectivamente, no Brasil (6).

Também vale destacar que os anticorpos monoclonais e os biomedicamentos têm alto custo e grande importância para o sistema. Das 67 tecnologias avaliadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e incorporadas ao SUS de julho de 2012 até dezembro de 2014, cinco são anticorpos monoclonais, sendo três para a área de oncologia (16). Diante dessas informações, seria plausível esperar um número maior de pesquisas em curso no período estudado, gerando evidências locais e justificando, assim, a necessidade dos medicamentos.

Observou-se que oito ensaios com participação brasileira eram de fase III, caracterizada pela maior escala e inclusão de múltiplos grupos populacionais (17), visando a demonstrar eficácia e segurança de determinado medicamento. A fase III é considerada uma etapa de menor complexidade tecnológica dentro da trajetória dos ensaios clínicos (18).

A avaliação das variáveis relacionadas ao desenho de estudo é fundamental no

TABELA 1. Caracterização dos ensaios clínicos envolvendo anticorpos monoclonais e biomedicamento com participação do Brasil registrados nos repositórios ClinicalTrials.gov e ReBEC, 2003 a 2012

ID/Clinical Trials.gov	Fase	Randomização	Braço experimental	Braço controle	Estágio do ensaio	Desfecho primário	Patrocínio	Duração	Topografia do câncer	Anticorpo monoclonal ou biomedicamento ^a	ATC ^b
NCT00154102	III	Aberto	Cetuximabe e FOLFIRI ^c	FOLFIRI	Finalizado	Sobrevida livre de progressão	Merck KGaA	2004-2010	Câncer colorretal metastático	Cetuximabe	L01XC06
NCT00439517	II	Aberto	UFOX ^d e cetuximabe	FOLFOX4 ^e e cetuximabe	Finalizado	Taxa de melhor resposta	Merck KGaA	2007-2011	Câncer colorretal metastático	Cetuximabe	L01XC06
NCT00678535	III	Aberto	Cetuximabe, capecitabina e cisplatina	Capecitabina e cisplatina	Finalizado	Sobrevida livre de progressão	Merck KGaA	2008-2013	Câncer gástrico	Cetuximabe	L01XC06
NCT00148798	III	Aberto	Cetuximabe, cisplatina e vinorelbina	Cisplatina e vinorelbina	Finalizado	Sobrevida global	Merck KGaA	2004-2011	Câncer de pulmão não pequenas células avançado	Cetuximabe	L01XC06
NCT00673049	III	Aberto	Figitumumabe e erlotinibe	Erlotinibe	Encerrado	Sobrevida global	Pfizer	2008-2013	Câncer de pulmão refratário	Figitumumabe	Não há
NCT00094653	III	Duplo-cego	Ipilimumabe e MDX-1379 ^f	Ipilimumabe e placebo MDX-1379 e placebo	Finalizado	Sobrevida global	Bristol-Myers Squibb	2004-2011	Melanoma metastático ou irressecável	Ipilimumabe	L01XC11
NCT00312845	III	Aberto	Bortezomibe e rituximabe	Rituximabe	Finalizado	Sobrevida livre de progressão	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	2006-2011	Linfoma folicular refratário	Rituximabe	L01XC02
NCT00486759	III	Duplo-cego	Bevacizumabe, rituximabe e CHOP ^g	Placebo, rituximabe, CHOP	Encerrado	Sobrevida global	Hoffmann-La Roche	2007-2012	Linfoma difuso de grandes células B	Bevacizumabe	L01XC07 e L01XC02
NCT00083889	III	Aberto	Sunitinibe	Interferon alfa-2a	Finalizado	Sobrevida livre de progressão	Pfizer	2004-2009	Câncer de células renais	Interferon alfa-2a	L03AB04

^a Biomedicamento: interferon alfa-2a.

^b *Anatomical Therapeutic Chemical Classification*.

^c FOLFIRI (5-fluoruracila, leucovorin e irinotecano).

^d UFOX (oxaliplatina, UFT - tegafur com uracila - e ácido folínico).

^e FOLFOX4 (oxaliplatina, 5-fluoruracila e ácido folínico).

^f MDX-1379 (fármacos de intervenção codificado com letras e números, não passível de identificação).

^g CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona).

contexto da pesquisa clínica. Todos os ensaios avaliados eram randomizados controlados, mas apenas dois eram duplo-cegos. Os estudos randomizados controlados são o padrão ouro em pesquisas de avaliação de segurança e eficácia de tratamentos (19). O duplo cegamento é frequentemente utilizado nos ensaios clínicos por minimizar os potenciais vieses resultantes das variações na administração do tratamento ou do gerenciamento dos pacientes ao longo do estudo (20). Estudos adequadamente desenhados são mais capazes de responder às questões e hipóteses levantadas pela pesquisa, com maior proteção aos participantes. Em sete pesquisas, os resultados apresentados podem ter sido parcialmente comprometidos pela ausência de cegamento.

Destaca-se que o protocolo clínico do estudo, o qual detalha desenho,

metodologia, lógica de recrutamento e desfechos esperados, entre outros, é confidencial. Assim, essas informações não são relatadas plenamente nos repositórios de registro de ensaios clínicos, dificultando ou impossibilitando análises mais abrangentes no que tange a vieses, falhas de condução ou mesmo falhas éticas.

A população recrutada nos ensaios estudados tinha idade mínima de 18 anos. Apenas um ensaio informou a idade máxima para inclusão, de 79 anos (NCT00486759). A população idosa, frequentemente sub-representada nos ensaios clínicos, apresenta um maior número de comorbidades e ampla utilização simultânea de medicamentos, de uso crônico ou não (21). Tais características podem potencializar a toxicidade relacionada aos medicamentos estudados (21). Adicionalmente, considerando que as funções

farmacocinéticas se modificam com a idade (22), estudar efetividade e segurança em diferentes faixas etárias seria do melhor interesse da população para a qual esses medicamentos serão indicados.

A análise dos critérios de seleção para participação nos estudos revelou que 77,7% apresentavam algum tipo de restrição quanto a características genéticas – por exemplo, existência de determinada característica do participante de pesquisa como critério de inclusão, critérios de exclusão envolvendo terapias prévias para a condição genética a ser estudada e realização prévia de testes de farmacogenômica.

Dois ensaios foram precocemente encerrados, em condições eticamente justificadas: um por apresentar relação desfavorável entre benefício/risco e outro pela alta probabilidade de não cumprimento de seu objetivo primário.

TABELA 2. Resultados clínicos dos ensaios com participação brasileira envolvendo anticorpos monoclonais e biomedicamento segundo ClinicalTrials.gov e ReBEC, 2003 a 2012

Braços de tratamento, anticorpo monoclonal e biomedicamento ^a	Principais desfechos (resultado)
NCT00678535: Câncer gástrico	
Cetuximabe, capecitabina e cisplatina	Taxas de sobrevida livre de progressão (4,4 meses); sobrevida global (9,4 meses)
Capecitabina e cisplatina	Taxas de sobrevida livre de progressão (5,6 meses); sobrevida global (10,7 meses)
NCT00148798: Câncer pulmão não pequenas células	
Cetuximabe, cisplatina e vinorelbine	Sobrevida global (11,3 meses); taxa livre de progressão (4,8 meses)
Cisplatina e vinorelbine	Sobrevida global (10,1 meses); taxa livre de progressão (4,8 meses)
NCT00486759: Linfoma difuso de grandes células B	
Bevacizumabe, rituximabe e CHOP ^b	Taxa de sobrevida livre de progressão (40,2 meses); taxa de resposta global (63,1%)
Placebo, rituximabe e CHOP ^b	Taxa de sobrevida livre de progressão (42,9 meses); taxa de resposta global (70,5%)
NCT00154102: Câncer colorretal metastático	
Cetuximabe e FOLFIRI ^c	Taxa de sobrevida livre de progressão (8,9 meses); sobrevida global (19,9 meses)
FOLFIRI ^c	Taxa de sobrevida livre de progressão (8,0 meses); sobrevida global (18,6 meses)
NCT00439517: Câncer colorretal metastático	
UFOX e cetuximabe	Taxa de sobrevida livre de progressão (6,6 meses); taxa de melhor resposta (37,5%)
FOLFOX4 e cetuximabe	Taxa de sobrevida livre de progressão (8,2 meses); taxa de melhor resposta (51,3%)
NCT00673049: Câncer de pulmão refratário	
Figitumumabe e erlotinibe	Sobrevida global (5,7 meses); taxa de sobrevida livre de progressão (2,1 meses)
Erlotinibe	Sobrevida global (6,2 meses); taxa de sobrevida livre de progressão (2,6 meses)
NCT00094653: Melanoma metastático ou irrecorrível	
Ipilimumabe e MDX-1379 ^d (gp100)	Sobrevida global (9,95 meses); taxa de sobrevida livre de progressão (2,76 meses)
Ipilimumabe e placebo	Sobrevida global (10,12 meses); taxa de sobrevida livre de progressão (2,86 meses)
MDX-1379 ^d (gp100) e placebo	Sobrevida global (6,44 meses); taxa de sobrevida livre de progressão (2,76 meses)
NCT00312845: Linfoma folicular refratário	
Bortezomibe e rituximabe	Taxa de sobrevida livre de progressão (389 dias)
Rituximabe	Taxa de sobrevida livre de progressão (334 dias)
NCT00083889: Câncer de células renais	
Sunitinibe	Taxa de sobrevida livre de progressão (48,3 semanas); sobrevida global (114,6 semanas)
Interferon alfa-2a	Taxa de sobrevida livre de progressão (22,1 semanas); sobrevida global (94,9 semanas)

^a Número de registro no repositório ClinicalTrials.gov.

^b CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona).

^c FOLFIRI (5-fluoruracila, leucovorin e irinotecano).

^d MDX-1379 (fármaco de intervenção codificado com letras e números, não passível de identificação).

Ambas as interrupções ocorreram conforme exigência da legislação brasileira relativa à busca contínua da prevalência dos benefícios esperados sobre os riscos ou desconfortos previsíveis (8). Quando o risco é maior do que o benefício para o participante da pesquisa, o estudo deve findar em favor da segurança dos envolvidos e da população que possivelmente, no futuro, usufruiria da tecnologia.

Em função das altas taxas de morbidade e mortalidade do câncer, os tratamentos normalmente focam na melhoria da sobrevida e da qualidade de vida. Os desfechos clínicos mais usados são a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão, principalmente nas fases avançadas de desenvolvimento clínico de um fármaco (23). A maioria dos ensaios (n = 8) enfocou esses desfechos. O único desfecho distinto (taxa de resposta) foi medido no ensaio de fase II.

Todos os ensaios analisados eram patrocinados por indústrias farmacêuticas estrangeiras. Segundo dados da Anvisa de 2011, 80% dos ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos medicamentos no Brasil foram conduzidos por empresas multinacionais (24). Algumas ações governamentais foram iniciadas nos últimos anos na tentativa de reduzir o monopólio dos laboratórios farmacêuticos no financiamento de pesquisas clínicas no país (25), como a exigência, na Resolução CNS 466/12, de que os estudos envolvendo seres humanos e “patrocinados no exterior também deverão responder às necessidades de transferência de conhecimento e tecnologia para a equipe brasileira” (8). Porém, as mudanças nesse cenário são ainda incipientes.

Em relação às questões de eticidade e de avaliação de eficácia e segurança de ensaios clínicos, chamam atenção

mudanças na regulamentação sanitária nos Estados Unidos e no Brasil (26-28) que podem representar um retrocesso na proteção da saúde (29, 30). Entre essas modificações encontram-se a diminuição do tempo de avaliação, a aceitação de desfechos substitutivos ou secundários, a diminuição do tamanho dos grupos em estudo e o uso incremental de placebo como comparador. Tais mudanças podem ter forte impacto na realização de ensaios no país e consequências em vários cenários terapêuticos (31), com destaque para a oncologia, pela incidência e complexidade de tratamentos.

O tempo médio previsto para a execução de todas as etapas clínicas (fases I, II e III) de desenvolvimento de medicamentos é de 6 a 7 anos (32). Esse intervalo é muito próximo do tempo médio de desenvolvimento nos estudos avaliados, que, entretanto, incluíram apenas as

TABELA 3. Registros na FDA, EMA e Anvisa dos medicamentos estudados nos ensaios clínicos com participação brasileira identificados em ClinicalTrials.gov e ReBEC, 2003 a 2012

Medicamento ^a	Agência reguladora		
	FDA	EMA	Anvisa ^b
Bevacizumabe			
Data de aprovação original	26/fevereiro/2004	12/janeiro/2005	6/maio/2013
Data da última revisão	26/março/2013	8/novembro/2013	16/setembro/2013
Cetuximabe			
Data de aprovação original	12/fevereiro/2004	29/junho/2004	13/fevereiro/2012
Data da última revisão	4/março/2013	29/abril/2013	3/abril/2013
Ipilimumabe			
Data de aprovação original	25/março/2011	13/julho/2011	11/dezembro/2012
Data da última revisão	22/março/2013	11/julho/2013	17/maio/2013
Rituximabe			
Data de aprovação original	26/novembro/1997	2/junho/1998	7/fevereiro/2001
Data da última revisão	24/setembro/2013	24/setembro/2013	21/junho/2013
Interferon alfa-2a			
Data de aprovação original	4/junho/1986	5/setembro/2006 ^c	30/junho/2000
Data da última revisão	16/junho/2011	Não aplicável	Não disponível ^d

^a O medicamento figitumumabe não está registrado em nenhuma das três agências reguladoras estudadas.

^b A data de aprovação original não é válida para os dados provenientes da Anvisa; a data disponibilizada pela Anvisa é a data da última aprovação do medicamento.

^c Data em que o medicamento foi recusado pela EMA.

^d O medicamento está listado em "consulta aos produtos", mas não no "bulário eletrônico" da Anvisa.

fases II ou III (5,5 anos, considerando-se o período entre o início do recrutamento e a divulgação dos primeiros resultados). A demora pode ser desfavorável quando tem impacto sobre o acesso à tecnologia, porém positiva para a proteção da população, caso o perfil de risco/benefício não esteja adequadamente esclarecido ao final do ensaio, permitindo o acúmulo de evidências de eficácia e segurança em longo prazo. Não foi possível esclarecer os motivos da demora desse percurso. O sistema de informação CEP/CONEP (atual Plataforma Brasil), que, no passado (enquanto Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, SISNEP), permitia a consulta mais detalhada da pesquisa em andamento (33), hoje já não permite essa consulta.

Destaca-se que não foi possível verificar a informação sobre indicação clínica ou dados de registro do figitumumabe em nenhuma das três agências reguladoras. O ensaio registrado era de fase III, o que pressupõe a existência de dados das fases anteriores, e foi encerrado prematuramente pela alta probabilidade de não cumprimento do objetivo primário. Possivelmente, por essa razão, o medicamento não evoluiu para a fase de registro nas agências. No entanto, a insuficiência de informações sobre o medicamento permanece e é nociva à saúde dos

indivíduos e ao sistema, pois deixa em aberto a possibilidade de novo ensaio do mesmo medicamento sem completa avaliação dos resultados anteriores pelas agências reguladoras.

A distribuição geográfica dos ensaios variou desde países em desenvolvimento, como Brasil e Argentina, a países com economia avançada, como Austrália, França e Inglaterra (34). Houve desequilíbrio na frequência de participação por regiões brasileiras. A região Sudeste concentrou 60% dos ensaios (nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais), contra 27,5% na região Sul (Rio Grande do Sul e Paraná), 7,5% no Centro-Oeste e 5% no Nordeste. Nenhuma participação foi identificada na região Norte. As precariedades sociais e econômicas talvez justifiquem a dificuldade de realização de pesquisas, mas não o desequilíbrio apresentado.

Inúmeras restrições genéticas para a inclusão de participantes podem ser reflexo do progresso no campo da farmacogenética/farmacogenômica, pois aumentam a validade do estudo, conferindo maior chance de avaliar a efetividade de tratamento. Porém, há que se ponderar que a exclusão de segmentos acometidos pela mesma condição limita os possíveis benefícios diretos da pesquisa (35, 36).

Houve pequena variação entre ano de registro dos medicamentos nas agências

FDA e EMA. Não foi possível a comparação com a Anvisa, pois o sistema de informação permite apenas verificar a data de publicação do registro, que não é necessariamente a data do registro original. No bulário eletrônico da Anvisa são disponibilizadas apenas versões anteriores das bulas dos medicamentos quando ocorrem mudanças; porém, não há informações sobre os estudos prévios que embasaram o registro original nem sobre avaliações pós-comercialização que subsidiaram revalidações. Essa deficiência é grave, prejudicando pesquisas e medidas sanitárias relativas aos riscos e danos associados aos medicamentos. Adicionalmente, caracteriza um descumprimento da lei brasileira de acesso à informação, que visa a ampliar as oportunidades de conhecimento dos cidadãos, sejam eles usuários ou pesquisadores (37).

As limitações deste estudo estão condicionadas sobretudo à natureza dos dados extraídos nos repositórios de registro e junto às agências reguladoras. O pequeno número de estudos com anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos no período estudado formaram uma base limitada para discussão. Vale destacar que, nos repositórios, apenas algumas variáveis possuem preenchimento compulsório. Assim, há ausência de variáveis de interesse importantes para a compreensão mais ampla do estudo. O repositório ClinicalTrials.gov não identifica todos os centros de pesquisa envolvidos na condução do estudo, dificultando a avaliação e a caracterização dos centros de pesquisa no país. Por fim, como já descrito, a Anvisa não disponibiliza, na sua interface de *web*, o histórico de registro dos medicamentos, impossibilitando a rastreabilidade e o acesso transparente às informações acerca dos medicamentos.

CONCLUSÕES

O estudo produziu um panorama dos ensaios clínicos envolvendo biomedicamentos e anticorpos monoclonais para câncer no Brasil. Considera-se que o número dos ensaios no período estudado foi insuficiente frente à magnitude do câncer, com distribuição heterogênea entre as regiões brasileiras. Os desenhos metodológicos apresentados parecem atender aos critérios internacionais. Contudo, restrições de recrutamento segundo características genéticas preexistentes configuram uma limitação de escopo

relacionada aos benefícios diretos aos indivíduos e segmentos atingidos.

A participação brasileira nas pesquisas clínicas é crescente. Contudo, essas pesquisas são majoritariamente conduzidas por empresas estrangeiras. Seria interessante desenvolver capacitação local para o desenvolvimento de estudos, alterando as características dos centros de pesquisa de condutores para proponentes.

O acompanhamento dos ensaios clínicos com participação brasileira é

fundamental para subsidiar as decisões governamentais e novas pesquisas. Entretanto, as fontes pesquisadas possuem limitações significativas. É importante que a Anvisa amplie as ferramentas e informações disponíveis, oferecendo transparência sobre o percurso dos medicamentos registrados no Brasil, disponibilizando o histórico completo desses registros e todas as indicações clínicas iniciais e correntes dos medicamentos. Os resultados do presente estudo poderão contribuir para as

discussões sobre políticas públicas de desenvolvimento nacional de novos fármacos e sobre os processos sanitários envolvidos.

Conflitos de interesse. Nada declarado pelas autoras.

Declaração de responsabilidade. O conteúdo deste artigo é estritamente de responsabilidade dos autores e não reflete necessariamente as opiniões ou políticas da RPSP/PAJPH nem da OPAS.

REFERÊNCIAS

- Rodrigues DG. Clinical research and drug development in Latin America: weighing the pros and cons, talking about the future. *J Investig Med.* 2007;(55):223-9.
- ClinicalTrials.gov. Map of all studies on Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map?map=SA> Acessado em março 2016.
- Da política à ação institucional de pesquisa no Ministério da Saúde. *Rev Saude Publica.* 2006;40(3):548-52.
- Quental C, Salles Filho S. Ensaios clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Rev Bras Epidemiol.* 2006;9(4):408-24.
- World Health Organization (WHO). Global Health Observatory (GHO) data. Cancer mortality and morbidity, 2012. Disponível em: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer/en/ Acessado em 4 de janeiro de 2016.
- Brasil, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016. Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/index.asp> Acessado em 4 de janeiro de 2016.
- Alta tecnologia para o controle do câncer. *Rede Cancer.* 2011;16:36-7.
- Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466/2012. Diário Oficial da União 13 jun 2013. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf> Acessado em fevereiro de 2016.
- Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 9/2015. Diário Oficial da União 3 mar 2015; Seção I. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c3dc820047823081b0a7fbfe-096a5d32/RDC+9-2015.pdf?MOD=AJPERES> Acessado em março de 2016.
- Brasil. Lei 12 401/2011. Diário Oficial da União 29 abr 2011. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm Acessado em fevereiro de 2016.
- International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Clinical trials registration. Disponível em: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html> Acessado em março de 2016.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). IV Conferência Pan-Americana para harmonização da regulamentação farmacêutica. Boas práticas clínicas: documento das Américas; 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf Acessado em fevereiro de 2016.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. International language for drug utilization research: ATC/DDD. Disponível em: <http://www.whocc.no/Acessado> em 4 de janeiro de 2016.
- Do laboratório ao SUS. Incorporação de tecnologias oncológicas pelo sistema público. *Rede Cancer.* 2012;17:35-7.
- Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. Estimativa 2014. Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/outros-destaques/estimativa-de-incidencia-de-cancer-2014/estimativa_cancer_24042014.pdf Acessado em 2 de março de 2014.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Decisões sobre incorporação. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/decisoessobre-incorporacoes> Acessado em 30 de dezembro de 2014.
- Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução MS/CNS 251/1997. Diário Oficial da União 23 set 1997. Disponível em: http://bvsm.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html Acessado em fevereiro de 2016.
- Gomes RP, Pimentel VP, Landim AB, Pieroni JP. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. *BNDES Setorial.* 2012;36:45-84. Disponível em: http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Institucional/Publicacoes/Consulta_Expressa/Tipo/BNDES_Setorial/201209_02.html Acessado em fevereiro de 2016.
- Zulueta P. Randomised placebo-controlled trials and HIV-infected pregnant women in developing countries: ethical imperialism or unethical exploitation? *Bioethics.* 2001;15(4):289-311.
- Guidance for industry. E10 choice of control group and related issues in clinical trials. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services/Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research (CDER)/Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2001. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073139.pdf> Acessado em fevereiro de 2016.
- Office of New Drugs in the Center for Drug Evaluation and Research. Good review practice: clinical review of investigational new drug applications. Washington, DC: Food and Drug Administration; 2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM377108.pdf> Acessado em 7 de dezembro de 2014.
- Offerhaus L, editor. *Drugs for the elderly.* 2ª ed. Geneva: World Health Organization, Regional Office for Europe; 1997. (WHO Regional Publications, European Series, No. 71). Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19165en/s19165en.pdf> Acessado em fevereiro de 2016
- Machado KK, Katz A, Buyse M, Saad ED. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controversias. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(5):493-516.
- Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa divulga perfil de pesquisa clínica de medicamentos no Brasil. Sala de Imprensa/Menu - Notícias Anos/2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/busca> Acessado em fevereiro de 2016.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação de tecnologias em saúde. Ferramentas para a gestão do SUS. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_tecnologias_saude_ferramentas_gestao.pdf Acessado em fevereiro de 2016.
- Estados Unidos da América, Congress. gov. H.R.6 - 21st Century Cures Act. 114th Congress (2015-2016). Disponível em: <https://www.congress.gov/bill/>

- 114th-congress/house-bill/6/text Acessado em 4 de janeiro de 2016.
27. Brasil. Decreto 8 077/2013. Disponível em: www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm Acessado em 4 de janeiro de 2016.
 28. Brasil. Projeto de Lei do Senado 200/2015. Disponível em: <http://www12.senado.gov.br/ecidadania/visualizacaomateria?id=120560> Acessado em 4 de janeiro de 2016.
 29. Avorn J, Kesselheim AS. The 21st Century Cures Act. Will it take us back in time? *N Engl J Med.* 2015;372(26):2473–5.
 30. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutics, 2005–2012. *JAMA* 2014; 311(4):368–77.
 31. Osorio-De-Castro CGS, Caetano R, Pepe VL. The 21st Century Cures Act: can the regulatory framework survive the “cures”? *Cad Saude Publica.* 2015;31(9): 1807–10.
 32. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). Developing innovative new medicines for patients. Disponível em: <http://www.phrma.org/innovation/clinical-trials> Acessado em 26 de fevereiro de 2014.
 33. Freitas LF. Pesquisas com medicamentos no Brasil: uma análise exploratória no Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (SISNEP) [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2011. Disponível em: <http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icit/12488/1/960.pdf> Acessado em fevereiro de 2016.
 34. World Bank. The global outlook in summary. Disponível em: <http://www.worldbank.org/en/publication/global-economic-prospects/summary-table> Acessado em 31 de maio de 2013.
 35. Kölch M, Ludolph AG, Plener PL, Fangerau H, Vitiello B, Fegert J.M. Safeguarding children’s rights in psychopharmacological research: ethical and legal issues. *Curr Pharm Des.* 2010;16(22): 2398–406.
 36. Van Delden J, Bolt I, Kalis A, Derijks J, Leufkens H. Tailor-made pharmacotherapy: future developments and ethical challenges in the field of pharmacogenomics. *Bioethics.* 2004;18(4):304–21.
 37. Brasil. Lei 12 527/2011. Diário Oficial da União 18 de set 2011; p. 1 (edição extra). Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12527.htm Acessado em fevereiro de 2016.

Manuscrito recebido em 29 de janeiro de 2015. Aceito em versão revisada em 12 de janeiro de 2016.

ABSTRACT

Clinical trials and licensing of monoclonal antibodies and biological medicines for cancer treatment in Brazil

Objective. To analyze the pathway of clinical trials of monoclonal antibodies and biological medicines for cancer treatment involving Brazilian institutions from 2003 to 2012.

Method. This retrospective, descriptive study was based on review of two clinical trial registries, ClinicalTrials.gov and the Brazilian registry ReBEC. Phase II or III studies with participation from Brazilian institutions listed in at least one of the registries were included. Following selection of the trials, the pathway of monoclonal antibodies and biological medicines was investigated from the research stage until licensing by the Brazilian Agency for Sanitary Surveillance (Anvisa), Food and Drug Administration (FDA), and European Medicines Agency (EMA).

Results. Nine trials (eight phase III and one phase II) were selected. All had a randomized, controlled design. Two trials were double-blind and seven were open-label, and all recruited adults (≥ 18 years of age) of both sexes. The mean number of patients recruited per trial was 985.2. Seven trials had been completed and two had been terminated early. All trials were sponsored by non-Brazilian pharmaceutical companies and focused on renal, colorectal, gastric, and lung (non-small cell) cancer, non-Hodgkin lymphoma, and melanoma, and involved the use of cetuximab, figitumumab, ipilimumab, rituximab, bevacizumab and interferon alfa-2a. The FDA was the first agency to license the drugs, followed by EMA, except in the case of interferon alfa-2a, which was not approved by EMA. We were unable to determine the year of drug licensing by Anvisa in Brazil.

Conclusions. The participation of Brazil in clinical trials of monoclonal antibodies and biological medications for cancer treatment is insufficient. The quality of the available information on trials, history of licensing, and other relevant elements is a major weakness of the sources reviewed.

Key words

Biomedical research; clinical trial; medical oncology; antibodies, monoclonal; Brazil.