

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



GUIA PARA DESFECHOS PARA ESTUDOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS

VIGENTE A PARTIR DE 09/10/2015

Início do período de contribuições: 09/10/2015

Fim do período de contribuições: 06/04/2015



GUIA PARA DESFECHOS PARA ESTUDOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pela legislação. Não confere ou cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento legislativo.

Abordagens alternativas são possíveis, de modo que sua inobservância não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação, ainda que por meio diverso daquele previsto nesta recomendação.

.....

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa e ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=21886.

As contribuições* recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão. Independente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

*A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.



SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. LISTA DE ABREVIATURAS	4
3. BASE LEGAL	4
4. INTRODUÇÃO	5
5. OBJETIVOS DE TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS	6
6. DESFECHOS CLÍNICOS	6
6.1 SOBREVIDA GLOBAL (SG)	7
6.2 DESFECHOS BASEADOS NA AVALIAÇÃO DO TUMOR	8
6.2.1 Sobrevida livre de progressão (SLP)	8
6.2.2 Tempo até a progressão da doença (TTP)	8
6.2.3 Sobrevida livre de doença (SLD)	9
6.2.4 Taxa de Resposta objetiva (TRO)	9
6.3 DESFECHOS BASEADOS NA AVALIAÇÃO DO TUMOR	10
6.3.1 Qualidade de vida relacionada à saúde	10
6.4 BIOMARCADORES	10
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	11
ANEXO – Tabela de comparação entre desfechos clínicos	12
8. GLOSSÁRIO	14
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15



1. ESCOPO

Este guia objetiva esclarecer aos setores produtivos farmacêuticos o entendimento atual da Anvisa sobre os desfechos para estudos clínicos conduzidos para fins de comprovação de segurança e eficácia de medicamentos e produtos biológicos destinados ao tratamento de pacientes com câncer. Os desfechos discutidos neste guia referem-se aos medicamentos destinados ao tratamento de pacientes com câncer e não se aplicam a medicamentos destinados à prevenção e diminuição da incidência do câncer.

Este guia não deve ser adotado como regulamento, portanto, o seu cumprimento não é de caráter compulsório pelo setor regulado. Cada empresa deverá avaliar o conteúdo do guia e verificar sua aplicabilidade. A Vigilância Sanitária tampouco deverá exigir o cumprimento do conteúdo do guia por parte das empresas.

2. LISTA DE ABREVIATURAS

- ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- EMA European Medicines Agency
- FDA *Food and Drug Administration*
- OMS Organização Mundial da Saúde
- RC Resposta Completa
- RECIST *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos)
- RP Resposta Parcial
- SG Sobrevida Global
- SLD Sobrevida Livre de Doença
- SLP Sobrevida Livre de Progressão
- TRO Taxa de Resposta Objetiva.

3. BASE LEGAL

De acordo com o regimento interno e a estrutura organizacional da Anvisa, é atribuição das áreas técnicas da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) e da Gerência Geral de Produtos Biológicos, Sangue, Tecidos, Células e Órgãos (GGPBS), vinculadas à Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos (SUMED), conduzirem a avaliação de dados técnico-científicos que comprovem a qualidade, segurança e eficácia de medicamentos novos sintéticos e produtos biológicos, respectivamente, para fins de registro sanitário.

A avaliação de dados e informações de qualidade, incluindo o processo produtivo e controle de qualidade dos insumos e dos medicamentos sintéticos, é conduzida pela Gerência de Avaliação de Tecnologia Farmacêutica de Medicamentos (GRMED), enquanto a Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF), ambas vinculadas à GGMED, é responsável por conduzir a avaliação de resultados de estudos não-clínicos e clínicos que visam a demonstrar a eficácia e a segurança desses medicamentos, conforme critérios estabelecidos pela Resolução-RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014.

A Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO), vinculada à Gerência Geral de Produtos Biológicos, Sangue, Tecidos, Células e Órgãos (GGPBS), conduz a avaliação dos dados e informações de qualidade, incluindo o processo produtivo e controle de qualidade dos insumos biológicos, bem como dos resultados de estudos não-clínicos e clínicos que visam a demonstrar a eficácia e a segurança dos produtos biológicos, conforme critérios estabelecidos pela Resolução-RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010.



O pedido de anuência em pesquisa à Anvisa só poderá ocorrer após os respectivos protocolos dos estudos clínicos terem sido aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), que os avaliam em nível local, e em paralelo pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sempre que se faça necessária a avaliação por esta comissão.

A CONEP está diretamente ligada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS) e tem como principal atribuição o exame dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos, além de elaborar e atualizar as diretrizes e normas para a proteção dos sujeitos de pesquisa e coordenar a rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições.

No decorrer das análises dos estudos não-clínicos e clínicos de segurança e eficácia dos medicamentos sintéticos ou produtos biológicos, a GESEF e a GPBIO podem solicitar, quando necessária, a colaboração de consultores ad hoc. Esses consultores são, em geral, profissionais pesquisadores de reconhecida competência, que não devem ter conflitos de interesse que potencialmente interfiram com sua avaliação. Adicionalmente, a GESEF conta com a colaboração de uma Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME) e da Comissão Científica em Vigilância Sanitária (CCVISA), instâncias colegiadas de natureza consultiva, composta por membros de destacada experiência profissional e notório saber.

Nos casos em que os estudos clínicos forem conduzidos em território nacional, a empresa interessada ou seu representante deverá solicitar a anuência ou autorização prévia à Anvisa para realização dos estudos no Brasil. A avaliação de protocolos clínicos e respectiva anuência é realizada pela Coordenação de Pesquisa Clínica (COPEC), vinculada à SUMED.

4. INTRODUÇÃO

Este guia reflete o entendimento atual da Anvisa sobre os desfechos para estudos clínicos conduzidos para fins de comprovação de segurança e eficácia de medicamentos e produtos biológicos destinados ao tratamento de pacientes com câncer. Sua construção teve como base documentos de outras autoridades regulatórias internacionais como *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA), além da colaboração de renomados especialistas em oncologia, especialistas e membros da Câmara Técnica de Medicamentos, da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa e da própria experiência da agência adquirida ao longo dos anos.

A partir desta iniciativa, pretende-se estabelecer um contínuo processo de construção de novos instrumentos de orientação, dirigidos aos setores produtivos farmacêuticos acerca das expectativas da agência quanto à apresentação de dados de segurança e eficácia para fins de concessão de registro e pós-registro de medicamentos e produtos biológicos oncológicos. Abordagens diferentes das propostas e que demonstrem a segurança e a eficácia do medicamento podem ser previamente discutidas com a Anvisa.

Os desfechos discutidos neste guia referem-se aos medicamentos destinados ao tratamento de pacientes com câncer e não se aplicam a medicamentos destinados à prevenção e diminuição da incidência do câncer.

A condução da avaliação de dados clínicos de segurança e eficácia, para fins de concessão de registro sanitário para um novo medicamento, é pautada na interpretação de dados técnicos, considerações éticas e avaliação de risco-benefício do medicamento, envolvendo conceitos e julgamentos que não têm um padrão absoluto. Portanto, o processo de tomada de decisão regulatória considera a totalidade dos dados de eficácia e segurança disponíveis, a coerência entre estes dados, o balanço dos benefícios e dos riscos do medicamento diante do contexto terapêutico da indicação alvo e as incertezas inerentes a qualquer ensaio clínico.

Os estudos clínicos de segurança e eficácia necessários ao registro de novos medicamentos sintéticos e produtos biológicos oncológicos devem ser conduzidos, submetidos e avaliados de forma harmonizada e com todo o rigor científico. Parâmetros relativos à doença, como gravidade, raridade, prevalência e risco potencial à vida devem ser abordados de modo a embasar a escolha dos desfechos primários e secundários de eficácia.



5. OBJETIVOS DE TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS

Na avaliação dos dados clínicos para o registro ou modificação pós-registro de um medicamento oncológico sintético novo ou produto biológico oncológico, doravante designados genericamente como medicamento, a primeira questão que se deve determinar é o objetivo do tratamento proposto, conforme definições abaixo:

- **CURATIVO:** o uso do medicamento oncológico é feito com intuito primário de curar o paciente.
- **ADJUVANTE:** o uso do medicamento oncológico é feito após um tratamento principal (como cirurgia ou radioterapia), que foi feito com intuito curativo, e tem uma função adjuvante de retardar ou impedir a recorrência do tumor.
- **NEOAJUVANTE:** o uso do medicamento oncológico é feito antes de um tratamento principal (como cirurgia ou radioterapia), com o intuito de diminuir o tamanho do tumor para facilitar o tratamento principal e/ou aumentar as chances de cura.
- **AUMENTO DE SOBREVIDA EM LONGO PRAZO:** o uso do medicamento oncológico é feito com o intuito de oferecer aos pacientes um aumento de sobrevida por um prazo longo. É o caso de alguns tipos de câncer, que mesmo não havendo a possibilidade de cura, os pacientes podem ter seu tempo de vida prolongado, com a doença relativamente controlada.
- **PALIATIVA:** o uso do medicamento oncológico tem como objetivo principal aumentar a sobrevida dos pacientes e/ou oferecer conforto nos casos em que não há possibilidade de cura. É o caso de cânceres com prognóstico de baixa expectativa de vida.
- **TERAPIA DE CONVERSÃO:** medicamento oncológico aplicável nos casos em que o diagnóstico inicial é de um tumor irresssecável com o objetivo de transformá-lo em uma doença ressecável e potencialmente curável, em um percentual dos casos.

6. DESFECHOS CLÍNICOS

Para comprovar a segurança e a eficácia de um medicamento, os estudos clínicos devem permitir uma comparação válida com um controle e devem fornecer uma avaliação quantitativa do efeito do medicamento. O método mais confiável para demonstrar a eficácia é mostrar uma resposta estatisticamente significativa em desfechos primários clinicamente relevantes em estudos clínicos randomizados e cegos.

De acordo com a fundamentação do estudo e o objetivo do tratamento oncológico, um desfecho clínico deverá ser selecionado como primário. O desfecho primário é responsável por definir o sucesso ou a resposta da pergunta do ensaio clínico.

A seleção do desfecho primário irá impactar diretamente no desenho do ensaio clínico e no cálculo do tamanho amostral. A avaliação e a seleção de desfechos secundários devem ser complementares e suportar os resultados do desfecho primário, além de serem essenciais para concepção de novas hipóteses.

Diversos desfechos podem ser avaliados em estudos clínicos com medicamentos oncológicos. Além das suas vantagens e desvantagens, deve ser observado que existe uma hierarquia nos níveis de evidência clínica fornecidos pelos desfechos, como apresentado a seguir:

NÍVEL 1: Uma medida direta de benefício clínico (isto é, um desfecho não substituto)

NÍVEL 2: Um desfecho substituto validado

NÍVEL 3: Um desfecho substituto não validado, mas que é razoavelmente capaz de indicar benefício clínico

NÍVEL 4: Uma correlação que é apenas medida de atividade biológica, sem relação com o benefício clínico

A aceitação de desfechos com níveis de evidências menores (níveis 2, 3 e 4) para a aprovação de um novo medicamento estará vinculada a análise de fatores como o objetivo do tratamento, a magnitude e a duração do efeito observado no estudo e do contexto terapêutico da doença na indicação alvo.



MEDICAMENTOS – GUIA nº 3, versão 1, de 07 de outubro de 2015

O contexto terapêutico da doença compreende características da doença (tais como gravidade, raridade e prevalência), a existência de necessidade médica não atendida na indicação proposta e uma avaliação de risco-benefício em relação às opções terapêuticas disponíveis.

Efeitos favoráveis demonstrados de forma convincente acerca da sobrevida global são tanto do ponto de vista clínico quanto do metodológico o resultado mais robusto de um ensaio clínico.

Desfechos que avaliam o bem-estar e a sensação do paciente também são considerados medidas diretas de benefício clínico. Entretanto, resultados de questionários de avaliação de qualidade de vida atualmente não são aceitos como desfecho primário de estudos clínicos devido a limitações metodológicas.

O uso de desfechos substitutos é comum nos estudos clínicos, assim como sua transposição para a prática clínica. Idealmente, um desfecho substituto, seja ele qual for, deve ser validado por métodos estatísticos. Uma análise de correlação entre o desfecho substituto e o benefício clínico esperado é necessária, mas insuficiente para validá-lo. Deve-se demonstrar adicionalmente que o efeito do tratamento sobre o desfecho substituto em análise se correlaciona com o efeito do tratamento na sobrevida global. Dessa forma, para que um desfecho substituto seja adequadamente validado, deve ser conduzida metanálise para validá-lo com relação a uma classe terapêutica específica, para uma doença específica em um estágio específico. Por estas razões, desfechos substitutos realmente validados são raros.

Os desfechos que serão discutidos nesta seção incluem sobrevida global, desfechos baseados na avaliação do tumor (SLP, TTP, SLD e TRO) e desfechos baseados na avaliação de sintomas. Adicionalmente, é apresentada uma discussão sobre o uso de biomarcadores.

6.1. SOBREVIDA GLOBAL (SG)

A sobrevida global é definida como o tempo da randomização até morte por qualquer causa e é medida na população por intenção de tratar.

Há consenso de que a SG é o desfecho mais confiável e usualmente o preferido, quando puderem ser conduzidos estudos clínicos para avaliar corretamente a sobrevida, por ser uma medida direta universalmente aceita de benefício clínico do medicamento.

Pelo fato de ser um desfecho preciso de mensurar, documentado pela data da morte, não está sujeito ao viés de análise. Logo, uma vantagem do uso de SG é sua resistência a tendenciosidades introduzidas na mensuração do resultado.

Pode ocorrer viés no resultado de SG nos casos em que há a migração de pacientes de um dos braços do estudo para o outro, ao se atingir um desfecho secundário; ao ocorrer progressão da doença ou após uma diferença em termos de progressão ser detectada entre os grupos. O uso de linhas de tratamento subsequentes, ao se atingir um desfecho secundário ou ao ocorrer a progressão da doença, também pode levar ao viés no resultado de SG. Essa migração ou a utilização de segunda, terceira ou mais linhas de tratamento ocorre por motivos éticos, pois se oferece ao participante do ensaio clínico a chance de receber um tratamento mais efetivo.

Outras limitações da utilização da SG como desfecho primário do estudo são a necessidade de longo tempo de seguimento, e de recrutamento de grande quantidade de pacientes.

A análise de SG deve ser feita em estudos controlados e randomizados, pois desfechos dependentes do tempo, como a sobrevida, usualmente não podem ser avaliados de forma confiável em estudos com controles históricos. Para a mensuração de sobrevida global, o cegamento do estudo não é essencial por ser um desfecho inequívoco.

Quando ocorrem vieses nos resultados de SG, é importante que uma análise global de todos os desfechos seja feita, a fim de determinar a eficácia do medicamento. Independente de ser o desfecho primário ou secundário (ou subsequente), a SG deverá ser reportada no relatório do estudo.

Deve-se observar que análises pontuais de sobrevida em tempos específicos (por exemplo, sobrevida aos 12, 24 ou 36 meses) podem criar vieses na análise dos resultados, devendo ser evitadas. É recomendada a análise do comportamento da curva de desfechos dependentes do tempo, como a SG, ao longo de todo o período de seguimento do estudo.

Um ganho estatisticamente significativo de SG, sem aumento importante ou não usual de toxicidade, é clinicamente relevante para suportar a aprovação do medicamento.



6.2. DESFECHOS BASEADOS NA AVALIAÇÃO DO TUMOR

6.2.1. Sobrevida livre de progressão (SLP)

A sobrevida livre de progressão é definida como o tempo entre a randomização e a progressão da doença ou morte do paciente por qualquer causa.

A SLP assume que as mortes dos pacientes estão randomicamente relacionadas à progressão do tumor. Este desfecho reflete o crescimento do tumor, pode ser avaliado antes da sobrevida global e não é afetado pelos vieses do uso de múltiplas linhas de tratamento e do cruzamento de pacientes entre os braços de tratamento.

Para um determinado tamanho de amostra, a magnitude do efeito na SLP pode ser maior do que na SG, tornando mais viável a demonstração do efeito favorável do medicamento teste no ensaio clínico.

No entanto, para muitos tipos de câncer, não existe a validação da SLP como um desfecho substituto da SG e pode ser difícil avaliar a correlação entre estes desfechos.

Um ponto crítico para a aceitabilidade da SLP como desfecho primário é a maneira pela qual a progressão da doença foi avaliada nos braços dos estudos, pois diversas tendências podem ocorrer nesta avaliação. O tempo entre as visitas e avaliações radiológicas deve ser simétrico entre os braços de tratamento, e podem ser necessárias avaliações frequentes dos pacientes.

A avaliação da SLP demanda que os prováveis sítios da doença sejam sistematicamente mensurados nas avaliações de seguimento. Quando houver razões para suspeitar que o medicamento em estudo possa influenciar o padrão de metástase do câncer em questão, sítios adicionais considerados relevantes devem ser pré-especificados no protocolo do ensaio clínico para avaliação sistemática.

Não há um padrão regulatório sobre os critérios para a avaliação da progressão do tumor. O critério RECIST é frequentemente adotado para tumores sólidos. No entanto, outros critérios podem ser utilizados, desde que estejam adequadamente descritos no protocolo do estudo, mostrem-se adequados para o contexto estudado e que sejam respeitados durante as análises.

Outras recomendações sobre o desenho do estudo incluem: randomização (essencial); cegamento (preferencial); revisão externa, cega e independente dos exames que avaliam progressão da doença; avaliação de progressão nos mesmos intervalos de tempo nos braços dos estudos; e adoção de método adequado de censura dos dados de progressões detectadas fora das avaliações programadas, conforme explicitado na metodologia do ensaio clínico.

Tendo em vista que os estudos clínicos oncológicos são frequentemente pequenos, que os benefícios de sobrevida para os medicamentos atuais são geralmente modestos e podem ser difíceis de se demonstrar por questões metodológicas e práticas, a SLP pode ser aceita como desfecho primário para suportar a aprovação regulatória de um medicamento. No entanto, seu papel como desfecho primário dependerá da indicação alvo e das características do câncer avaliado, entre outros fatores anteriormente mencionados.

6.2.2. Tempo até a progressão da doença (TTP)

O tempo até a progressão da doença é definido como o tempo entre a randomização e a progressão da doença.

A diferença entre o tempo até a progressão da doença e a sobrevida livre de progressão é que o primeiro não inclui as mortes.

A análise de sobrevida livre de progressão assume que progressão e mortes estão correlacionadas, enquanto a análise de tempo até a progressão da doença não.

A análise de TTP compartilha as mesmas desvantagens da análise de SLP, e devem ser observadas as mesmas recomendações sobre o desenho de estudo.

A SLP usualmente é um desfecho preferível, pois inclui mortes e, portanto, se correlaciona melhor com a SG. No entanto, o uso do TTP como desfecho pode ser aceito em situações nas quais a maioria das mortes dos pacientes não está relacionada ao câncer.



6.2.3. Sobrevida livre de doença (SLD)

A sobrevida livre de doença é definida como tempo entre a randomização e a recorrência do tumor ou morte por qualquer causa.

Usualmente aplica-se a pacientes que foram submetidos a outro tratamento e não têm doença detectável. A SLD pode ser um desfecho adequado em tratamentos com intenção adjuvante. Outro uso comum é em doenças com alto percentual de resposta completa após quimioterapia, sendo importante também em doenças de evolução longa. Este desfecho também pode ser adequado nos casos de tratamento com intenção curativa, pois um tempo livre de doença longo o suficiente pode ser critério de cura.

Apresenta a vantagem de não ser afetado pelos diversos tratamentos utilizados após a recorrência do tumor, além de requerer menor tamanho de amostra e um tempo mais curto de acompanhamento em comparação a estudos com outros desfechos de sobrevida.

Apesar de a SLD ser um importante desfecho em casos em que a sobrevida será longa, tornando outras análises de sobrevida impraticáveis, ele não está validado como um desfecho substituto para sobrevida global em todos os casos.

A definição da SLD pode variar entre os estudos e, em alguns casos, ela pode ser complicada, particularmente quando as mortes ocorrem sem documentação prévia da recorrência do tumor.

Nos estudos que utilizam a SLD devem ser observadas as mesmas recomendações sobre o desenho de estudo descritas para a SLP.

Apesar de a SG ser o desfecho preferível para avaliação de tratamentos adjuvantes, a SLD pode ser aceita como desfecho primário para suportar a aprovação regulatória de um medicamento. No entanto, seu papel como desfecho primário dependerá da indicação alvo e das características do câncer avaliado, entre outros fatores anteriormente mencionados.

6.2.4. Taxa de Resposta objetiva (TRO)

A taxa de resposta objetiva é definida como a proporção de pacientes com redução do tamanho do tumor em uma dimensão pré-definida e por um período de tempo mínimo. O tempo de duração da resposta é usualmente definido como tempo desde a detecção da resposta até a progressão tumoral documentada. As respostas parciais e as respostas completas são consideradas como resposta. A estabilização da doença não conta como componente da resposta objetiva, pois pode refletir o curso natural da doença, enquanto que a redução do tumor é um efeito terapêutico direto.

O significado da resposta em uma avaliação depende da sua magnitude e duração, do percentual de respostas completas e da linha de tratamento em que a resposta ocorreu. Um dos critérios para avaliação de resposta mais utilizados é o RECIST.

Modificações neste critério podem ser apropriadas em certas situações, mas devem ser justificadas. A progressão sintomática ou não radiológica normalmente não tem uma definição padrão, e pode ser uma fonte potencial de viés.

A TRO pode ser avaliada como desfecho na análise por protocolo em estudos de braço único, nos casos em que não há terapia disponível, e quando se pode presumir que a regressão do tumor é atribuída ao medicamento em teste, e não à história natural da doença. É recomendável a revisão independente da resposta do tumor, de acordo com os objetivos do estudo. O cegamento é recomendado em estudos comparativos.

A TRO não é considerada um desfecho primário para estudos clínicos de fase III, devido aos vieses de avaliação inerentes à análise de desfechos baseados na avaliação do tumor, à falta de clareza quanto a sua relevância clínica e à fraca predição quanto ao benefício de sobrevida. São possíveis exceções casos de tumores altamente sintomáticos ou casos em que a redução do tumor resulta em benefício sintomático significativo para o paciente.



6.3. DESFECHOS BASEADOS NA AVALIAÇÃO DO TUMOR

O desfecho reportado pelo paciente inclui qualquer resultado avaliado diretamente pelo próprio paciente, baseado na sua percepção da doença e do tratamento da doença.

Nos estudos clínicos em oncologia, o desfecho reportado pelo paciente pode ser incluído como um desfecho secundário ou exploratório, e pode fornecer informações clinicamente importantes, que não são obtidas pelos dados de eficácia convencionais e pelos relatórios de eventos adversos.

A melhora sintomática representa uma medida de benefício clínico do medicamento, no entanto, atualmente existem limitações metodológicas para se avaliar com confiança a melhora sintomática reportada pelo paciente, o que dificulta o uso deste dado como um desfecho primário em estudos clínicos oncológicos.

A coleta de dados de pacientes com doença avançada pode ser mais difícil, devido às condições debilitadas de saúde ou alterações cognitivas. É essencial que o protocolo do ensaio clínico contemple um plano de análise estatística, descrevendo como gerenciar os dados faltantes.

6.3.1. Qualidade de vida relacionada à saúde

Qualidade de vida pode ser considerada como uma medida definida pelo paciente utilizando a definição de saúde da OMS, considerando níveis de satisfação física, mental e social com o tratamento, bem como seu resultado.

O impacto do tratamento sobre a doença pode ser avaliado utilizando questionários preenchidos pelo paciente. Dentre os questionários validados disponíveis, o mais utilizado é o Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30). A EORTC recomenda um mínimo de três medições durante os estudos clínicos: antes, durante e após o tratamento.

Os questionários de Qualidade de Vida refletem um benefício clínico direto para o paciente, e têm sido incluídos como desfecho secundário em estudos randomizados de fase III. No entanto, existem algumas limitações, como a natureza subjetiva dos dados obtidos, a possibilidade de relatório com dados incompletos e a falta de padronização para a análise e interpretação dos resultados.

Neste contexto, avaliações globais de qualidade de vida não são aceitas como desfecho primário de eficácia para avaliação regulatória. O aparente benefício clínico observado pode estar relacionado à menor toxicidade do medicamento, em vez de um verdadeiro benefício decorrente da atividade do medicamento estudado.

As análises de qualidade de vida e de avaliação de sintomas devem ser feitas inseridas em uma análise global de resultados, nunca isoladamente.

6.4. BIOMARCADORES

Biomarcador é uma molécula biológica encontrada no sangue, outros fluidos corporais ou tecidos que representa um sinal de um processo normal ou anormal ou de uma condição ou doença.

Um biomarcador deve ser capaz de ser medido e avaliado objetivamente para servir como um indicador de um processo biológico normal, de um processo patológico ou da resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica, dependendo do seu propósito.

Para alguns tipos de câncer, existem biomarcadores mais bem estudados, porém, de modo geral são necessárias mais pesquisas para estabelecer a validade dos testes disponíveis (como testes para avaliação de biomarcadores no sangue, fluidos corporais, tecido normal ou tumor) e determinar se resultados observados em determinados biomarcadores podem prever o benefício clínico para o paciente.

Para o uso em estudos confirmatórios e como medidas de eficácia, os biomarcadores devem ser cuidadosamente e rigorosamente validados, idealmente seguindo uma avaliação sistemática em estudos clínicos prospectivos bem desenhados.

Atualmente, biomarcadores não são aceitos como desfechos primários válidos para aprovações regulatórias. Podem ser aceitos, em alguns casos, como parte de desfechos compostos, ou seja, associados à análise de uma medida direta de benefício clínico ou de desfecho(s) substituto(s).



No entanto, o uso de biomarcadores durante todas as fases do desenvolvimento clínico do medicamento é importante para identificar a população alvo para o tratamento proposto. Assim, biomarcadores podem ser utilizados, por exemplo, como instrumento diagnóstico, para a seleção e estratificação de pacientes para participação em estudos clínicos, para identificar fatores prognósticos ou subgrupos específicos de pacientes ou como um indicador do curso natural da doença

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste documento são apresentados alguns conceitos relevantes no campo da oncologia, com o objetivo de auxiliar as empresas na seleção de desfechos adequados para condução de estudos clínicos que visem à aprovação de medicamentos oncológicos no Brasil. Porém, conforme destacado ao longo do texto, sabe-se que a escolha dos desfechos ideais envolve conceitos e julgamentos que não tem padrão absoluto. Este guia reflete a visão da Agência de acordo com o conhecimento científico atual e não tem a intenção de esgotar o tema.

A expectativa da agência é que as empresas ou seus representantes requerentes de concessão de registro de novos medicamentos oncológicos no Brasil apresentem claramente, na discussão dos resultados dos estudos clínicos submetidos para avaliação, o racional técnico na escolha dos desfechos. Esta justificativa deve ser circunstanciada por fatores como o objetivo do tratamento, a magnitude e a duração do efeito observado no estudo e o contexto terapêutico da doença na indicação alvo.

Adicionalmente, deve ser apresentada discussão sobre os desfechos usuais estudados para a indicação pleiteada, incluindo a comparação com desfechos adotados em estudos clínicos realizados com opções terapêuticas disponíveis.

As empresas poderão utilizar os canais de discussão com a agência, como as reuniões de pré-submissão em parlatório, para apresentar e discutir com a Anvisa sobre a aplicabilidade ou adequabilidade dos desfechos propostos nos estudos clínicos que subsidiarão a segurança e eficácia do medicamento oncológico.

Ressalta-se, por fim, que a apresentação dos estudos clínicos por si só não será suficiente para a comprovação de segurança e eficácia e aprovação do registro do medicamento. A validade das evidências clínicas para aprovação do medicamento não depende só do desenho do estudo clínico, mas também da revisão pela Anvisa dos resultados e dados de todos os estudos apresentados no processo de registro.


ANEXO – TABELA DE COMPARAÇÃO ENTRE DESFECHOS CLÍNICOS
TABELA 1: COMPARAÇÃO ENTRE DESFECHOS CLÍNICOS PARA MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS

Desfecho	Nível de Evidência clínica	Desenho do estudo	Vantagens	Desvantagens
Sobrevida global	Medida direta de benefício clínico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudos randomizados são essenciais ▪ Cegamento não é essencial 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medida direta de benefício aceita universalmente ▪ Desfecho inequívoco ▪ Medido com precisão 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pode envolver estudos com maior número de pacientes e com longo tempo de seguimento ▪ Pode ser afetado pelo cruzamento de pacientes entre os braços de tratamento ou pelo uso de terapias sequenciais
Sobrevida livre de progressão ou Tempo até a progressão	Desfecho substituto*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudos randomizados são essenciais ▪ Cegamento é preferível ▪ Revisão externa, cega e independente é recomendada 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Necessário tamanho da amostra menor e período de seguimento mais curto em comparação com estudos de sobrevida global ▪ Medida de doença estável é incluída ▪ Não é afetado por terapias subsequentes ou pelo cruzamento de pacientes entre os braços de tratamento ▪ Geralmente baseado em avaliação objetiva e quantitativa (Ex. RECIST) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não é validado estatisticamente em todos os cenários como desfecho substituto para sobrevida global ▪ Não é medido com precisão; sujeito a viés de avaliação, especialmente em estudos abertos ▪ As definições do desfecho podem variar entre os estudos



MEDICAMENTOS – GUIA nº 3, versão 1, de 07 de outubro de 2015

Desfecho	Nível de Evidência clínica	Desenho do estudo	Vantagens	Desvantagens
Sobrevida livre da doença	Desfecho substituto*	<ul style="list-style-type: none"> Estudos randomizados são essenciais Cegamento é preferível Revisão externa, cega e independente é recomendada 	<ul style="list-style-type: none"> Necessário tamanho da amostra menor e período de seguimento mais curto em comparação com estudos de sobrevida global 	<ul style="list-style-type: none"> Não é validado estatisticamente em todos os cenários como desfecho substituto para sobrevida global Não é medido com precisão; sujeito a viés de avaliação, especialmente em estudos abertos As definições do desfecho podem variar entre os estudos
Taxa de resposta objetiva	Desfecho substituto*	<ul style="list-style-type: none"> Estudos randomizados ou de braço único podem ser utilizados Cegamento é preferível em estudos comparativos Revisão externa, cega e independente é recomendada 	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser avaliado em estudos de braço único Avaliado mais cedo e em estudos menores comparados aos estudos de sobrevida Efeitos atribuíveis aos medicamentos, não à história natural 	<ul style="list-style-type: none"> Não é uma medida direta de benefício Não é uma medida compreensível de atividade do medicamento
Desfechos reportados pelos pacientes	Medida direta de benefício clínico	<ul style="list-style-type: none"> Estudos cegos randomizados 	<ul style="list-style-type: none"> Perspectiva do paciente sobre benefício clínico direto do tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> Frequentemente há ausência de dados ou dados incompletos Significância clínica de pequenas mudanças é desconhecida Necessidade de análises múltiplas Falta de instrumentos validados

*Adequação como um desfecho substituto para aprovação regulatória é altamente dependente de outros fatores como tamanho do efeito, duração do efeito e avaliação de risco-benefício em relação a outras terapias disponíveis. Veja o texto para detalhes



8. GLOSSÁRIO

Para o presente guia foram adotadas as seguintes definições:

ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAR: é aquela em que todos os pacientes elegíveis e randomizados são incluídos na análise dos resultados, sendo classificados segundo o tratamento atribuído, independentemente se este foi o tratamento efetivamente recebido.

ANÁLISE POR PROTOCOLO: é aquela em que todos os pacientes que completaram o tratamento sem violações maiores do protocolo são incluídos na análise dos resultados.

AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA: percepção do paciente sobre o impacto de sua doença e seu tratamento, considerando níveis de satisfação física, mental e social. Tipo específico de desfecho reportado pelo paciente.

BIOMARCADOR: uma molécula biológica encontrada no sangue, outros fluidos corporais ou tecidos que representa um sinal de um processo normal ou anormal ou de uma condição ou doença.

DESFECHO: resultado clínico ou biológico mensurável usado para o desenvolvimento e avaliação de medicamentos. Pode ser uma medida direta de benefício clínico ou uma medida que se correlacione ao benefício clínico.

DESFECHO PRIMÁRIO: desfecho responsável por definir o sucesso do estudo em responder sua pergunta central. Impacta diretamente em características do estudo como o seu desenho e no cálculo do tamanho amostral.

DESFECHO SECUNDÁRIO: desfecho complementar e de suporte aos resultados do desfecho primário. Podem ser desfechos exploratórios para concepção de novas hipóteses de eficácia e segurança.

DESFECHO SUBSTITUTO (REFERE-SE AO TERMO EM INGLÊS SURROGATE ENDPOINT): desfecho baseado na avaliação do tumor que pode ser utilizado como substituto de uma medida direta de benefício clínico, como a sobrevida global. De acordo com o desfecho e o tipo de câncer estudado, o grau de correlação entre o desfecho substituto e o benefício clínico esperado pode variar desde casos em que esta correlação está demonstrada de forma validada estatisticamente a casos em que há grande incerteza na capacidade do desfecho substituto prever o benefício clínico esperado.

ENSAIO CLÍNICO: pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito

RESPOSTA COMPLETA: desfecho definido pelo desaparecimento de todas as lesões alvo em resposta ao tratamento. Nem sempre significa que o câncer foi curado. Também chamada de remissão completa.

RESPOSTA PARCIAL: desfecho definido pela redução clinicamente significativa no tamanho de um tumor, ou na extensão do câncer no corpo, em resposta ao tratamento. Deve seguir critérios pré-especificados no protocolo do estudo clínico. Também chamada de remissão parcial.

SOBREVIDA GLOBAL: desfecho definido como o tempo da randomização até morte por qualquer causa.

SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA: desfecho definido como tempo entre a randomização e a recorrência do tumor ou morte por qualquer causa.



SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO: desfecho definido como o tempo entre a randomização e a progressão da doença ou morte do paciente por qualquer causa.

TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA: desfecho definido como a proporção de pacientes com resposta completa ou resposta parcial por um período de tempo mínimo.

TEMPO ATÉ A PROGRESSÃO: desfecho definido como o tempo entre a randomização e a progressão da doença.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma). Orientações para avaliação regulatória de medicamentos oncológicos: uma proposta com base em estudos de literatura. 2014. São Paulo, 42 p. Trabalho não publicado.

Bland, J. M. and Altman, D. G. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method), *Clinical Review*, v. 317, p. 1572, 1998.

Booth, C. M. and Eisenhauer, E. A. Progression-Free Survival: Meaningful or Simply Measurable? *Journal of Clinical Oncology*, v. 30, n. 10, p. 1030-1033, 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão, renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 out. 2014. Seção 1, p. 660.*

EUROPEAN MEDICINES AGENCY – EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. London: 2012. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Acesso em 02 mar. 2015.

Fiteni F; Westeel, V.; Pivot, X. et al. Endpoints in cancer clinical trials. *Journal of Visceral Surgery*, v. 151 (1), p. 17-22, 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Maryland: 2007. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>. Acesso em 02 mar. 2015.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/index.asp?ID=2>. Acesso em 02 mar. 2015.

Wilson, M. K.; Karakasis, K.; Oza, A. M. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present and future, *The Lancet*, v. 16, p. e31-e42, 2015.