

# **Criar um medicamento. Fase 6: Fase I – Prova do mecanismo**

## **Introdução**

Demora mais de 12 anos e custa, em média, mais de mil milhões de Euros para realizar toda a investigação e desenvolvimento necessária antes de um novo medicamento está disponível para utilização pelos doentes.

O desenvolvimento de medicamentos é um empreendimento de alto risco. A maioria das substâncias (cerca de 98 %) em desenvolvimento não chegam nunca ao mercado sob a forma de novos medicamentos. Isto é principalmente devido ao fato de que quando se analisam os benefícios e riscos (efeitos secundários negativos) obtidos durante o desenvolvimento, estes não são bem comparados com os medicamentos que já se encontram disponíveis para os doentes.

O desenvolvimento de um novo medicamento pode dividir-se em 10 fases diferentes. O artigo seguinte descreve a Fase 6: Prova do mecanismo – Estudos clínicos de Fase I.

## **Fase 6: Prova do mecanismo – Estudos clínicos de Fase I**

A decisão de iniciar o primeiro estudo clínico é de grande importância. À medida que um composto candidato continua o processo de desenvolvimento, o número, o custo e a complexidade das atividades envolvidas no processo também aumentam.

Antes de se iniciar um estudo clínico, deve ser submetido um pedido de ensaio clínico (CTA). O CTA deve incluir os

seguintes documentos importantes:

- Um Dossier do Medicamento Experimental (IMPD - Investigational Medicinal Product Dossier) que inclua ADME e estudos para observar o efeito (no alvo), assim como informação sobre a segurança toxicológica e sobre como o medicamento é fabricado.
- O Protocolo do Estudo, descrevendo os detalhes de realização do estudo e avaliando os resultados.
- A Brochura do Investigador (BI), com um resumo da informação que permitirá aos médicos que realizam o estudo (os investigadores) compreender como o medicamento estudado atua no organismo (a farmacologia). Isto permite aos investigadores explicar o estudo ao voluntário ou ao doente e obter um consentimento informado (ver abaixo).

O CTA deve ser submetido à Autoridade Nacional Competente (ANC) para aprovação. Durante o processo, será também pedido um parecer da comissão de ética.

A segurança é a principal prioridade; como tal, não se pode iniciar um estudo em humanos até que a comissão de análise interna da empresa, a comissão de ética externa e a autoridade regulamentar externa tenham dado a sua aprovação.

## **Estudos em voluntários (também denominados estudos exploratórios, estudos de prova do mecanismo ou estudos de Fase I)**

Este estudo permite aos médicos e cientistas ver se o medicamento é seguro em humanos. Também avalia se o medicamento tem um comportamento nos humanos igual ao que tem em animais. Estes estudos proporcionam informação sobre como o medicamento atua, o que se denomina de "mecanismo de ação".

Estes estudos também têm como objetivo descobrir efeitos secundários do medicamento.

São incluídos entre 20 e 100 voluntários na Fase 1 dos estudos clínicos. Estes estudos são geralmente realizados em unidades especiais de Fase 1 nas quais os voluntários são inscritos e se realizam os estudos. Os médicos que realizam estes estudos denominam-se investigadores e estão qualificados para conduzir ensaios clínicos que permitam determinar o resultado do estudo.

O primeiro estudo clínico é geralmente realizado com voluntários do sexo masculino saudáveis. Os detalhes do estudo clínico devem ser descritos no Protocolo de Estudo, e devem incluir:

- a história da doença (a necessidade não atendida),
- a informação não clínica,
- os detalhes do estudo clínico (o que será feito exatamente e quando), e
- como a informação será utilizada e analisada.

Toda a informação resultante do estudo será recompilada num documento denominado Caderno de Registo de Dados (CRF- Case Record Form).

Neste caso, também existe um grande número de diretrizes e regulamentos denominados como Boas Práticas Clínicas (BPC) para proteger a segurança dos participantes no estudo.

O Protocolo do Estudo também dispõe de uma secção sobre "estatísticas" que são os testes estatísticos utilizados para analisar os resultados. Estas orientações devem ser decididas antes do estudo ser iniciado, de modo a que se saiba como a informação será obtida e utilizada após conclusão do estudo.

Dois elementos muito importantes são:

- O consentimento informado (que garante que os

participantes compreendem o que se vai fazer e que aceitam participar no estudo) e

- a análise e parecer da Comissão de Ética.

A Comissão de Ética é um grupo independente que é normalmente constituída por médicos, cientistas, enfermeiros e não especialistas (membros "leigos"). Analisam o Protocolo do Estudo (principalmente o formulário de consentimento informado) e garantem que cumpre os regulamentos éticos da comissão antes de o estudo ser realizado. A segurança é a principal prioridade e, para garantir a segurança dos participantes num estudo clínico, é necessária a aprovação da empresa interna, um parecer favorável da Comissão de Ética externa e a aprovação da Autoridade Nacional Competente (ANC). As regras para os estudos de Fase I tornaram-se ainda mais estritas após um caso excepcional, em 2006, no qual os voluntários sofreram efeitos secundários graves após utilizarem um medicamento imunomodulador para o tratamento da leucemia linfocítica crónica de células B e da artrite reumatóide.

Uma vez que a segurança é prioritária, o primeiro estudo clínico começa com uma dose muito baixa do medicamento:

- Utiliza-se uma dose única do medicamento em cada voluntário.
- Assim que se tenha demonstrado que esta primeira dose não causa nenhum problema de segurança, pode continuar-se o estudo com uma dose ligeiramente superior.
- A dose irá sendo aumentada progressivamente ("dose ascendente") até se alcançar a dose máxima permitida para o estudo.

Isto está descrito no Protocolo do Estudo.

Em seguida, podem analisar-se os resultados do estudo e avaliar-se todas as medidas de segurança: Estas incluem:

- farmacocinética – o que o organismo faz ao medicamento.

Os níveis sanguíneos do medicamento podem ser medidos para determinar a Absorção, a Distribuição, o Metabolismo e a Excreção (ADME).

- farmacodinâmica – o que o medicamento faz ao organismo (o "efeito"). Por exemplo, o estudo pode medir o efeito de um medicamento em determinadas células sanguíneas.

Este tipo de estudo denomina-se por Estudo de Dose Única Crescente (SAD - Single Ascending Dose). Este é normalmente seguido de um Estudo de Dose Múltipla Crescente (MAD - Multiple Ascending Dose) que, como o seu nome sugere, implica doses múltiplas por voluntário.

Além dos estudos SAD e MAD, também são necessários outros estudos de Fase I. Por exemplo:

- analisar o efeito dos alimentos
- analisar o efeito de outros medicamentos tomados ao mesmo tempo
- analisar o efeito de outras doenças que possam significar a necessidade de uma dose diferente do medicamento (por exemplo, em doentes com doença renal).

## Referências

1. Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). (2010). *Principles and practice of pharmaceutical medicine* (3rd ed.). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.

## Anexos

A2-1.02.5-v1.1