

## CAPÍTULO 17

# DESENVOLVIMENTO DE DROGAS NA ERA DA ONCOLOGIA DE PRECISÃO

**Carlos H. Barrios**

Coordenador de Pesquisa Clínica – Grupo Oncoclínicas; diretor do Grupo Latino Americano de Investigação Clínica em Oncologia (LACOG)

**Pablo M. Barrios**

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

## Introdução

Nas últimas décadas, avanços tecnológicos têm levado a transformações disruptivas em praticamente todos os campos da atividade humana. Uma análise abrangente aponta para dois aspectos fundamentais que qualificam esta etapa da nossa evolução: o primeiro é o da velocidade com que mudanças transformadoras estão impactando nosso cotidiano. O segundo é a evolução da compreensão cada vez mais profunda de processos que hoje esmiuçamos de uma forma cada vez mais controlada e detalhada. É com base nestes dois conceitos que a Medicina Personalizada tem transformado nossa abordagem no cuidado de pacientes com câncer. Embora o conceito não seja propriedade e nem privilégio da Oncologia, é nesta área que concentraremos esta discussão, já que é na área médica e no tratamento do câncer onde identificamos o maior impacto desses avanços tecnológicos.

Focando mais especificamente no desenvolvimento de drogas na Oncologia, os últimos 20 anos têm sido pródigos em exemplos nos quais a aplicação de novas tecnologias tem levado a uma melhor compreensão da biologia da doença e levado ao desenho de drogas com resultados sem precedentes quando da sua aplicação na prática clínica. Tecnologias digitais, inteligência artificial, sequenciamento massivo, avanços em ciência computacional e bioinformática estão revolucionando o manejo do câncer. A adoção de novas tecnologias requer adaptação e atualização de processos, revisão de paradigmas e uma abordagem mais flexível da que observamos no desenvolvimento de drogas tradicionalmente implementado<sup>1</sup>. Abandonar ou adaptar o que vem sendo feito é um desafio muito particular. Uma ressalva importante deve ser declarada: embora o conceito de uma Medicina Personalizada ou, como corolário, o desenvolvimento personalizado de medicamentos seja um conceito atrativo, discutiremos também vários desafios e barreiras na sua implementação.

Neste capítulo, abordaremos o impacto da tecnologia de precisão na transformação que estamos presenciando no processo de desenvolvimento de drogas. Iniciamos a discussão por descrever brevemente o processo tradicional de desenvolvimento de drogas para, posteriormente, conceituar a Medicina de Precisão e seu impacto no desenvolvimento de inovações terapêuticas.

## Estratégia tradicional no desenvolvimento de medicamentos

O processo tradicional para o desenvolvimento de drogas é caracteristicamente longo e possui muitas etapas sequenciais que procuram estabelecer bases sólidas e reproduzíveis de eficácia e de segurança para cada medicamento. Trazer um medicamento à prática clínica pode levar tradicionalmente

entre dez a 15 anos<sup>2,3</sup>. No modelo vigente, a maior parte das drogas seguem um processo de desenvolvimento que obedece a regras e etapas pré-estabelecidas. Convencionalmente, investigadores identificam um produto que tem propriedades de interromper ou diminuir a taxa de proliferação de determinadas linhagens celulares ou até mesmo de apresentar citotoxicidade importante na bancada do laboratório<sup>4</sup>. Nesta etapa inicial, muitas vezes não existe um racional definido – e simplesmente se avaliam múltiplos compostos químicos em painéis de linhagens celulares para definir efeitos iniciais que possam ser considerados promissores.

É importante reconhecer que não existe uma regra definida e existem outras possíveis estratégias para o início deste processo. Em certas ocasiões, o melhor entendimento do mecanismo relacionado a um determinado tipo de câncer pode levar a um raciocínio mais focado, em que um agente químico é selecionado para interferir em um mecanismo celular específico. Em outras ocasiões, um medicamento que já está aprovado pode ser testado em um outro tumor. Embora seja um processo científico e, como tal, seja muito controlado, existe uma boa dose de casualidade, sendo necessária uma observação atenta e cuidadosa desde o início do processo.

Após a identificação de um potencial candidato a medicamento, são realizados testes aprofundados no laboratório, para caracterizar a estrutura e as propriedades de cada composto<sup>3,4</sup>. Como parte importante desta etapa inicial ou pré-clínica, são realizados testes em diversos tipos celulares. Posteriormente, estudos em animais de laboratório começam a desvendar detalhes sobre a melhor forma de administração, mecanismo de ação, metabolização, distribuição e disposição, dose, toxicidades e interação com outras drogas, entre outros comportamentos ou propriedades básicas. Esses experimentos são considerados fundamentais para definir a dose inicial e para preparar etapas posteriores nas quais o composto candidato será utilizado em seres humanos<sup>3-5</sup>.

Após esta fase exclusivamente laboratorial, em que o número de compostos é tradicionalmente muito grande, caso os resultados sejam considerados promissores, são planejados estudos clínicos. A etapa clínica do desenvolvimento está dividida arbitrariamente em fases que reconhecemos como fase I, fase II, fase III e fase IV. Cada fase, de forma sequencial e consecutiva, aborda questionamentos que sustentam o desenvolvimento e permitem a progressão da experimentação de um determinado composto em cada uma das fases<sup>6</sup>.

Estudos de fase I envolvem caracteristicamente um número limitado de pacientes (20 a 100 sujeitos). É nesta fase que, pela primeira vez, o composto está sendo administrado a um ser humano. Estes sujeitos podem ser voluntários saudáveis, mas na área de desenvolvimento de drogas oncológicas, em geral, são pacientes sem alternativas terapêuticas ou que já receberam vários regimes de tratamento previamente. Tais pacientes podem ter diferentes tipos

de tumores. O objetivo primordial dos estudos na fase I não é demonstrar a eficácia de um determinado composto, mas, sim, identificar uma dosagem segura e, fundamentalmente, a toxicidade associada com cada medicamento. O resultado final do processo de estudos de fase I é definir a dose adequada para prosseguir com a fase II. A maior parte dos compostos que entram em testes de fase I passa à fase seguinte<sup>6</sup>.

Nos testes de fase II, o composto candidato a droga é testado em um número maior de pacientes. Geralmente, aqui são selecionados pacientes com menos tratamentos prévios dos que incluímos na fase I e tentamos focar em um sub-tipo tumoral mais específico, de acordo com a suspeita de eficácia que possa ter sido observada nos estudos iniciais. Além de acompanhar e confirmar a toxicidade e a dose selecionada na fase I, os estudos de fase II se concentram na eficácia da droga em um tipo de tumor específico. Estes estudos podem ou não ser randomizados e definem a continuidade do desenvolvimento da droga dependendo dos resultados mais ou menos promissores. Esta etapa é fundamental e normalmente a avaliação final faz com que a maior parte dos compostos interrompa seu desenvolvimento neste momento. Somente pouco mais de um terço das drogas que chegam à fase II evolui para a fase seguinte<sup>6</sup>.

Os testes de fase III são muito maiores, duram vários anos e incluem centenas ou milhares de pacientes com critérios muito específicos de inclusão. O elemento mais importante desta etapa é o de comparar de forma aleatória a eficácia e a toxicidade do medicamento que já superou o escrutínio das fases anteriores e aqui está sendo comparado com uma terapêutica já estabelecida na prática clínica. Ocasionalmente, em situações selecionadas, a comparação poderá ser feita contra um placebo ou até mesmo observação. Os objetivos destes estudos são pré-definidos com muito cuidado, já que fazer a pergunta de forma adequada é fundamental para o sucesso do experimento. Tais resultados são os que, em última análise, são levados às agências reguladoras que, por sua vez, examinando toda a evolução científica e experimental disponível para o composto em questão, definem se o medicamento é aprovado para uso na prática clínica<sup>7,8</sup>.

Superado todo este processo, após a aprovação de um determinado medicamento, podem ser realizados estudos de fase IV. Estes testes têm por objetivo avaliar a segurança pós-aprovação e particularmente acompanhar a utilização do medicamento em pacientes que não são necessariamente idênticos àqueles que participaram nos estudos de fase III. Nestes estudos, se acompanha o desenvolvimento de toxicidades que possam acontecer com a administração em longo prazo, o que envolve observação prolongada dos pacientes tratados<sup>7,8</sup>.

Este processo que acabamos de detalhar tem certas características. Ele é, muitas vezes, baseado na casualidade da observação científica, é caracteristicamente sequencial, pode ser muito demorado, é muito caro e, conseqüentemente, carrega um risco considerável e uma taxa de insucesso muito

alta, o que tem levado ao seu questionamento. Iniciativas de flexibilização para aumentar a velocidade de desenvolvimento vêm sendo discutidas, até mesmo pela necessidade imperiosa de melhorar os resultados do tratamento de pacientes na vida real. Historicamente, a aplicação deste modelo levou ao desenvolvimento de drogas quimioterápicas com uma atividade citotóxica característica, atacando mecanismos celulares predominantes em neoplasias (proliferação e replicação de DNA), mas que não são exclusivos da célula tumoral. Embora demonstrando eficácia em várias situações e capacidade de curar algumas neoplasias avançadas, a maior parte destes agentes carrega o problema de toxicidade por interferir com o funcionamento de células normais. Certamente, o cenário se apresenta com a necessidade de otimizar o processo para obtermos melhores resultados.

## Personalização da Medicina

Até o final do século passado, nossa abordagem tradicional ao câncer, nossa compreensão da doença e a forma de desenvolver drogas eram baseadas em um conceito e em um modelo uniforme, quase que universal (*one-size-fits-all*). Mais recentemente, em grande parte devido à introdução de tecnologias transformadoras, nossa compreensão da doença se modificou de forma substancial. A capacidade de aprofundar análises estruturais de amostras biológicas desvendou uma heterogeneidade no câncer da qual suspeitávamos, mas que não podíamos comprovar. Além disto, com a variabilidade individual na evolução clínica de cada caso há muito reconhecida, estabeleceu-se esta mudança de paradigma, criando o conceito de Medicina de Precisão ou Personalizada. Com essas informações, esperamos, então, desenvolver tratamentos de forma racional, que sejam específicos e dirigidos precisamente à causa da doença<sup>9</sup>.

Veja esse conteúdo na íntegra  
acessando a OC Academia:  
<http://ocacademia.com>

