

Tópico medico/científico:



Nascimento de uma nova molécula

Uma pesquisa sobre o desenvolvimento de novos medicamentos
Omar Pivetta M.D..

“...A necessidade de adesão a especificações éticas e reguladoras muito severas é talvez a razão por que apenas uma em cada 5000 novas moléculas desenvolvidas chega realmente ao mercado”

Nas últimas décadas foram desenvolvidas centenas de moléculas com efeitos terapêuticos em várias doenças. Isto aconteceu num certo número de países e, em todas essas investigações, havia um elemento comum: a monitorização muito rigorosa dos métodos científicos e a observância de especificações éticas e reguladoras não menos rigorosas. Esta necessidade de adesão a especificações éticas e reguladoras muito severas é talvez a razão por que apenas uma em cada 5000 novas moléculas desenvolvidas chega realmente ao mercado. As moléculas ou novos medicamentos que chegam ao mercado fazem-no, em alguns casos, após doze anos de investigação. Este período prolongado de tempo é necessário para assegurar a qualidade e a segurança do produto final.

Aspectos Metodológicos

A investigação e o desenvolvimento de novos medicamentos baseiam-se nos princípios básicos de uma *fase pré-clínica*, que consiste em testes em animais, realizados num laboratório e uma *fase clínica* ou *testes clínicos*, quando os medicamentos são testados em humanos. A primeira, também conhecida por Fase 0, utiliza vários modelos experimentais como objectos de estudo, principalmente animais, com o objectivo de fornecer informação farmacológica e toxicológica suficiente para se passar às fases clínicas (testes em seres humanos) com uma margem de segurança razoável e pré-definida.

Objectivos da Fase 0 (pré-clínica):

- * Definir o perfil da actividade do medicamento
- * Definir o perfil da eficácia e toxicidade do medicamento.
- * Entender a absorção, distribuição, biotransformação e excreção do medicamento, conhecida por *fármaco-dinâmica* ou a ciência da *acção* dos medicamentos.

Uma área que merece uma especial atenção na fase pré-clínica é a avaliação da toxicidade da nova molécula (ou quão venenosa poderá ser). Isto é estudado através de diferentes métodos.

1) a **Toxicidade Aguda**, ou a quantidade do medicamento que será a dose letal num animal de laboratório, é testada através de várias vias de administração em três espécies de animais de laboratório, dos quais pelo menos um terá que ser diferente de um rato ou cobaia (um não roedor).

2) **Toxicidade subaguda e toxicidade crónica**: na toxicidade subaguda, o medicamento é administrado por um período de um a três meses. São estudadas a dose tóxica mínima, a dose máxima tolerada e o fenómeno de tolerância e acumulação nos tecidos do animal. O estudo da toxicidade crónica envolve estudos que duram de três a seis meses ou mais.

3) **Estudos nos processos reprodutivos** da espécie avaliam a toxicidade potencial na fertilidade, gravidez e teratogénese (aparecimento de más formações congénitas ou mutações em crianças cujos pais tomaram um determinado medicamento, como por exemplo a talidomida). A avaliação dos potenciais efeitos teratogénicos e mutagénicos é geralmente testada através da administração do medicamento, durante o período de vida do modelo animal de laboratório.

Fase clínica e objectivos:

A experimentação com novos medicamentos em humanos está dividida em quatro fases, sendo que cada uma tem objectivos e metodologias diferentes.



Fase I: Este é o primeiro estudo levado a cabo em seres humanos. Geralmente, é feito com o consentimento (como em toda as quatro fases) num grupo de 20 a 50 voluntários saudáveis, com o objectivo principal de se avaliarem as doses, segurança e intervalos de tolerância.

Fase II: Esta fase é efectuada em voluntários que apresentem a doença para a qual o medicamento foi desenvolvido. O grupo pode variar de 200 a 500 voluntários. Os objectivos a alcançar nesta fase são a avaliação da dose seleccionada, o comportamento do medicamento em pessoas doentes e a eficácia do medicamento no alívio ou cura da doença. Normalmente, esta fase inicia-se com estudos internacionais de vários centros em todo o Mundo, devido ao grande número de doentes exigido para testar eficazmente o medicamento e também para avaliar o medicamento em pessoas de diferentes raças e culturas.

Fase III: Este é o ponto no qual os investigadores definem a eficácia terapêutica e a segurança do novo

medicamento, comparando com as terapias já existentes para o tratamento desta doença. A Fase III é levada a cabo através do recrutamento de um número de voluntários que tenham a doença que pode ir até aos 10.000 no mundo inteiro, seleccionados através de critérios muito rigorosos. Muitas vezes, aos doentes são atribuídos aleatoriamente dois ou três braços de tratamento. Por exemplo, um com o medicamento novo, outro com um medicamento existente e outro com um “medicamento falso” ou placebo.

“...um seguimento muito rigoroso dos métodos usados para implementar o estudo de modo a que os voluntários não corram riscos desnecessários”

Fase IV: Estes estudos são realizados após o registo do medicamento e respectiva comercialização, de modo a avaliar-se a segurança a longo prazo em populações muito grandes.

Todo este programa de investigação de avaliações clínicas inclui um seguimento muito rigoroso dos métodos usados para implementar o estudo, de modo a que os voluntários não corram riscos desnecessários, que compreendam que podem retirar-se do estudo em qualquer altura e que os seus direitos e privacidade são protegidos. Além disso, uma monitorização muito cuidada dos resultados para pacientes assegura que sejam obtidos resultados fiáveis a partir do estudo.

Aspectos reguladores:

Porque o objectivo principal da equipa que desenvolve a molécula é comercializar o produto final, o plano de investigação deve ser apresentado primeiramente às agências reguladoras dos países onde os estudos irão ser efectuados. Com a conclusão do projecto, os resultados têm que ser validados para a aprovação e registo do produto.

“A observância deste padrão oferece uma garantia ao público que os seus direitos, segurança e bem-estar das pessoas estudadas estão protegidos e que os dados são fiáveis”

Como foi anteriormente mencionado, os estudos com grandes grupos (Fases II e III), são levados a cabo num diferente número de países, muitos dos quais não têm regulamentos locais para estas actividades. Isto resultou num desenvolvimento, e acordo, de linhas de orientação rigorosas para que o padrão de implementação fosse o mesmo para todos os países que tomassem parte de um projecto. De modo a garantir este resultado, um grupo de especialistas, representando diferentes agências reguladoras e companhias de investigação farmacêutica encontrou-se em 1996. Usando os princípios da *Good Clinical Practices* (boa prática clínica) dos países como participantes como linha de orientação, foi fundada a *Internationa Conference of Harmonisation* (ICH), ou Conferência Internacional para a Harmonização.

“...a participação obrigatória de um Comité de Ética e o uso de Consentimento”

Os países que tomaram parte na reunião original foram os EUA, Japão e vários representantes da União Europeia (EU). O documento que foi desenvolvido serve como guia para a conduta em estudos clínicos. É considerado um padrão de ética internacional com regras de orientação bem claras para a concepção, direcção, registo relatório da investigação em humanos. A observância deste padrão oferece uma garantia ao público que os seus direitos, segurança e bem-estar das pessoas estudadas estão protegidos e que os dados são fiáveis. Estes padrões incluem, entre outras considerações, a participação obrigatória de um *Comité de Ética* e o uso do *Consentimento* (um documento pelo qual um indivíduo é informado sobre as características do estudo, incluindo os possíveis efeitos negativos, para que possam voluntariamente escolher em participar ou não).

Investigação clínica na América Latina

Esta região tem características particulares que aumentaram o nível e a qualidade da actividade de investigação clínica nos últimos anos. Algumas características incluem:

- grandes populações concentradas em poucas cidades,
- populações sem acessos anteriores a tratamentos,
- boa participação nos estudos,
- baixos custos para as companhias que patrocinadoras.

Alguns países têm regulamentos apropriados de acordo com o ICH, o que facilita a preparação e implementação de estudos clínicos. A Argentina, Brasil, México, Peru, Venezuela, Chile e Costa Rica são alguns dos países que estão actualmente a participar em mais estudos.

A maioria dos estudos efectuados nesta região não têm como objectivo o registo do produto na região, mas sim adicionar os seus dados, que irão ser apresentados às agências Europeias e Norte-americanas. Assim que o produto tiver autorização para comercialização nestes países, de acordo com as regulamentações da região, pode ser então registado e vendido no país correspondente.

A experiência Argentina

A norma argentina 5330/97 da Administração Nacional para a Medicina, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT, *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*) é a legislação que cobre os métodos de investigação clínica. Tem sido aplicada desde 1997 e lida com muitas das exigências da ICH.

“...é a única Agência da América Latina que efectua inspecções nos centros de investigação”

A existência de uma legislação internacional tem feito aumentar significativamente o número de estudos clínicos efectuados no país. Durante 1994, foram efectuados 64 estudos, enquanto que em 2002 foram realizados 200. Quase 95% dos estudos eram ensaios clínicos da Fase III patrocinados por grandes companhias farmacêuticas multinacionais.

Uma característica particular da ANMAT é que é a única Agência da América Latina que efectua inspecções nos centros de investigação. Isto significa que não só avalia a exequibilidade do projecto, mas também a sua implementação. As inspecções iniciaram-se em 1997 e até agora foram efectuadas mais de 200. Os resultados mostram que a qualidade dos estudos é comparável àqueles efectuados nos outros países que cumprem as normas da ICH.

*Omar Pivetta M.D.
Instituto De Genética Médica
Argentina*

Comentários editoriais:

Algumas definições

1. **Farmacologia** é a ciência que estuda a natureza e propriedades de um medicamento, particularmente as suas acções.
2. **Toxicologia** é a ciência que estuda a natureza e os efeitos dos venenos, a sua detecção e tratamento dos seus efeitos.
3. **Biotransformação** é a mudança na forma ou estrutura de um medicamento assim que o doente o ingere.

Este artigo tem um interesse particular para os leitores da CF World Newsletter, uma vez que o rápido acompanhamento de ensaios clínicos de medicamentos em países em vias de desenvolvimento pode resultar numa disponibilidade de novos medicamentos para tratamento da Fibrose Cística mais rapidamente do que o que seria possível.