

Desenvolvimento de uma plataforma digital para *pré-screening* de doentes para Ensaios Clínicos

GLÓRIA F¹, COLAÇO A², SIMÕES J², MELO H², ROSADO N³, SANTOS C³

1. Coordenação da Equipa de Farmacotecnia do Hospital da Luz Lisboa.

2. Farmacêutico/a Hospitalar. Hospital da Luz Lisboa.

3. Direção de Farmácia e do Medicamento Luz Saúde.

Fecha de recepción: 10/11/2023 - Fecha de aceptación: 9/12/2023

FIRST ONLINE

RESUMO

Introdução: Os ensaios clínicos são estudos de investigação destinados a responder a questões científicas e encontrar melhores formas de tratar ou prevenir doenças. Independentemente da sua dimensão e complexidade, os ensaios exigem uma gestão eficiente¹.

Os recursos humanos para a realização de ensaios são finitos, portanto é crucial que sejam feitos esforços para garantir que sejam implementados de forma simples.

O principal desafio consiste em estabelecer e implementar sistemas e técnicas de gestão que sejam eficazes e respondam às necessidades pretendidas.

O sucesso de um ensaio baseia-se em conseguir recrutar o número pré-definido de participantes para responder de forma fiável ao que se propõe, no entanto, há pouca evidência para orientar as estratégias de recrutamento.

Métodos: Para melhorar o circuito interno do medicamento experimental, e consequentemente, a realização bem-su-

cedida de ensaios clínicos, a equipa farmacêutica construiu uma ferramenta digital para automatizar a seleção de doentes candidatos aos ensaios a decorrer no centro, no âmbito do cancro da mama, desenvolvendo métodos de *pré-screening* sólidos. Esta ferramenta foi elaborada com uma matriz baseada nos critérios de inclusão e exclusão dos ensaios ativos. Aos dados coligidos foi aplicada uma análise estatística descritiva em excel.

Resultados: Foram analisados 148 doentes, sendo que com o uso desta plataforma foram identificados 38 com *pré-screening* positivo.

Conclusões: O tratamento dos dados demonstra que a utilização desta ferramenta digital poderá reduzir o número de *pré-screening failed*. A criação de metodologias e bases de dados digitais, torna o processo de recrutamento mais automatizado e, consequentemente, mais eficiente.

Palabras clave: **Ensaio clínico, farmacêutico, recrutamento, ferramenta.**

Development of a digital platform for pre-screening patients for Clinical Trials

ABSTRACT

Introduction: Clinical trials are research studies designed to answer scientific questions and find better ways to treat or prevent diseases. Regardless of their size and complexity, trials require efficient management¹.

Human resources for conducting trials are finite, so it is crucial that efforts are made to ensure that they are implemented simply.

The main challenge is to establish and implement management systems and techniques that are effective and meet the desired needs.

The success of a trial relies on being able to recruit the pre-defined number of participants to reliably respond to what is proposed, yet there is little evidence to guide recruitment strategies.

Methods: To improve the internal circuit of the experimen-

tal drug and, consequently, the successful completion of clinical trials, the pharmaceutical team built a digital search engine to automate the selection of candidate patients for the breast cancer trials taking place at the center, developing solid pre-screening methods. This search engine was designed with a matrix based on the inclusion and exclusion criteria of active trials. Descriptive statistical analysis in excel was applied to the data collected.

Results: 148 patients were analyzed, and 38 with positive pre-screening were identified using this platform.

Conclusions: The treatment of the data shows that the use of this digital search engine could reduce the number of failed pre-screening. The creation of methodologies and digital databases makes the recruitment process more automated and, consequently, more efficient.

Keywords: **Clinical trial, pharmacist, recruitment, search engine.**

INTRODUÇÃO

A investigação clínica é uma atividade fundamental para o desenvolvimento de conhecimento e inovação em saúde, contribuindo para melhores cuidados de saúde, mais eficazes e eficientes. Atualmente, a medicina baseia-se na evidência, e essa evidência provém de ensaios clínicos.

Um Ensaio Clínico é um estudo clínico cientificamente controlado, realizado em seres humanos (doentes ou saudáveis), para se estabelecer ou confirmar a segurança e a eficácia de medicamentos experimentais.

A Autoridade Nacional do Medicamentos e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) autoriza a realização destes estudos, monitorizando a segurança da utilização dos medicamentos experimentais, e garantindo o acompanhamento dos mesmos de acordo com a legislação aplicável².

Nos últimos anos, tem-se observado um crescimento significativo em número e dimensão de ensaios clínicos em Portugal abrangendo diferentes áreas terapêuticas e Centros de Investigação Clínica.

Entre 2016 e 2022, ocorreu um incremento do número de ensaios clínicos submetidos, sendo que na área dos Antineoplásicos e Imunomoduladores, passou de 58 para 92 ensaios.

A nível nacional existe um panorama epidemiológico complexo com elevado potencial de identificação de doentes em diversas áreas terapêuticas. Com base em dados de 2020, o Cancro da Mama encontra-se em segundo lugar na prevalência e incidência, a nível nacional³.

As várias fases dos ensaios clínicos diferenciam-se quer nos objetivos quer no desenho do estudo⁴.

Fase I: Os ensaios de fase I são os primeiros estudos farmacológicos a serem realizados em seres humanos e os objetivos principais são a avaliação da segurança e da tolerância do medicamento experimental e o estabelecimento do perfil farmacocinético e, se possível, farmacodinâmico. Nesta fase, também se tenta determinar a dose terapêutica do medicamento experimental.

Fase II: Os ensaios clínicos de fase II, para além de continuarem a avaliar a segurança do medicamento experimental a curto prazo, também avaliam a sua potencial eficácia terapêutica. Estes ensaios clínicos podem ser subdivididos em duas fases, ou seja, a fase IIa e a fase IIb.

A fase IIa, designada como estudo-piloto, é realizada para avaliar a eficácia terapêutica do medicamento experimental.

A fase IIb tem como finalidade determinar a dose terapêutica adequada.

Fase III: Os ensaios clínicos de fase III são estudos comparativos necessários para completar as informações sobre a segurança, a eficácia e o benefício terapêutico do medicamento experimental. Após a fase clínica, e admitindo a obtenção de resultados positivos, segue-se a análise dos resultados e avaliação do processo de registo pelas autoridades competentes nacionais e pela EMA, com vista à obtenção da autorização de introdução no mercado do medicamento.

Fase IV: Os ensaios de fase IV são de pós-comercialização, através dos quais é recolhida informação adicional acerca dos riscos a longo prazo, benefícios e otimização do seu uso.

O elevado número de ensaios clínicos, a complexidade de critérios e a urgência na instituição de tratamento, tornam o processo de recrutamento particularmente difícil

podendo alguns candidatos não ser prontamente identificados e propostos para integrar um ensaio.

Na área dos Antineoplásicos e Imunomoduladores, em 2022, o Hospital da Luz contava com 8 estudos clínicos não intervencionais e 24 ensaios clínicos (fig. I), sendo que cerca de 38% correspondem a ensaios para tratamento de cancro da mama (fig. II). Deste grupo terapêutico específico todos os ensaios ativos são de fase III (fig. III).

A existência de uma boa equipa de investigação é uma condição fundamental para o sucesso de um ensaio clínico, sendo que o recrutamento de participantes é o processo catalisador de todo o circuito.

A presença do farmacêutico, como profissional de saúde e especialista do medicamento, é indispensável na gestão do circuito dos medicamentos experimentais (recepção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha, devolução ou destruição) e dos dispositivos utilizados para a sua administração, garantindo a segurança, transparência e rastreabilidade de todo o processo.

Tendo em conta a evidência nacional e o número de ensaios ativos no centro, selecionámos o cancro da mama como a indicação em que seria mais lógico o desenvolvimento de uma metodologia que auxilie o processo de recrutamento. Assim, o objetivo deste projeto consiste em rastrear candidatos a ensaios clínicos, nos doentes oncológicos propostos para novas linhas terapêuticas na área do cancro da mama.

Fig. I. Dados do Centro em 2022, Portugal Clinical Trials.

Nº Ensaio Clínico ativos por área terapêutica

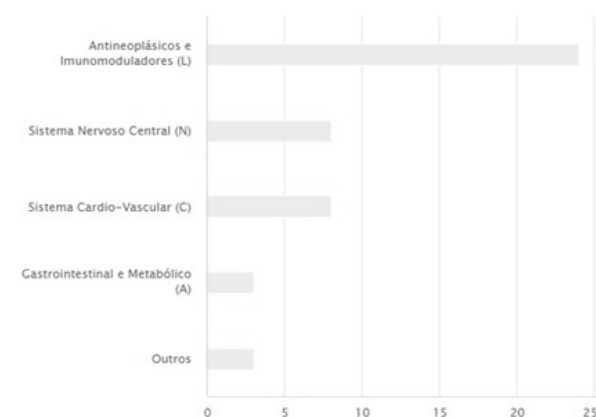
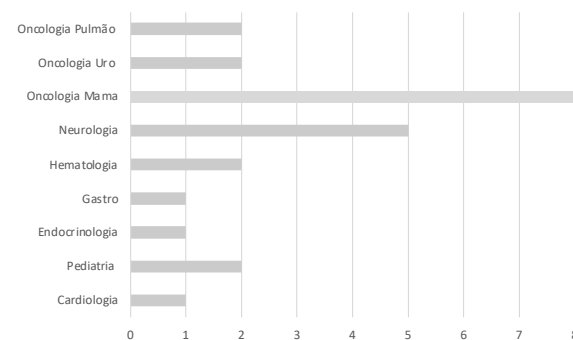


Fig. II Número de ensaios clínicos ativos por áreas terapêuticas em 2022.

Nº de ensaios clínicos por área terapêutica



MÉTODOS

Durante o primeiro trimestre de 2022 foi desenvolvida uma plataforma digital, em formato de excell, constituída por uma matriz com os critérios de inclusão dos ensaios ativos para tratamento de cancro de mama no Hospital da Luz Lisboa. Este template será posteriormente preenchido com os dados de historial clínico do doente^{5,6,7,8,9,10,11,12}.

Em janeiro de 2023 foi realizada a primeira revisão da plataforma, tendo sido incluídos os critérios de exclusão dos ensaios clínicos da área do cancro da mama existentes no centro. Esta atualização tornou a plataforma mais robusta permitindo uma identificação mais rigorosa dos doentes em *pré-screening*.

Foi feita uma análise retrospectiva, num total de 15 meses, envolvendo todos os doentes com diagnóstico de cancro da mama (n=148) e com indicação para mudança de linha terapêutica.

A recolha de dados foi dividida em dois períodos temporais, decorridos entre abril e dezembro de 2022 e, janeiro e junho de 2023.

Fig. III Dados do Centro em 2022, Portugal Clinical Trials.

Nº Ensaios Clínicos ativos por fase



Fig. IV Template de registo da informação clínica do doente.

CDT / Screening MAMA		CRITÉRIOS DE INCLUSÃO					
Data CDT	23/06/2023	ECOG-PS	Menopausa	G	RE	RP	Estadiamento
Âmbito	Screening EC	0 1 2 3 4	Sim Não	G1 G2 G3	Sim Não	Sim Não	1A 1B 2A 2B 3A 3B 3C 4 T(any)N3M0 T(any)N1anyJM1
NHC Cliente		Abordagem Terapêutica	Risco	Mutações	HER2		
Localização	Mama	Adjuvante Neoadjuvante Metastática	1 (0-25) 2 (25-50) 3 (50-75) 4 (75-100)	Sim Não	Positivo Negativo		
Sexo		Folatos	Terapêutica Prévia AC	Terapêutica Prévia HT	RT Prévia		
Observações		Sim Não	Sim Não	Sim Não	Sim Não		
Screening E.C.			Terapêutica Prévia QT				
Resultado Ensaio	#N/A		Sim Não				
Click se Screening Positivo							
Resumo Ensaio Clínico		CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO					
		Sem evidência de doença	Metastização sintomática SNC	Doença Pulmonar Intersticial	Tratamento Prévio c/ Fulvestrant		
		Sim Não	Sim Não	Sim Não	Sim Não		
		Apenas doença Óssea	Distúrbios GI/sem via oral	Doenças infecciosas ativas	Outras doenças malignas < 5 anos		
		Sim Não	Sim Não	Sim Não	Sim Não		
		Progressão visceral sintomática	Doença Cardíaca Grave	Recidiva em tratamento com IA/iCDK	Outras doenças malignas < 3 anos		
		Sim Não	Sim Não	Sim Não	Sim Não		
		Tratamento Prévio c/ Anti HER2/iAKT/mTOR/pi3K		Coagulopatias	HT > 12 semanas		
		Sim Não		Sim Não	Sim Não		
		Doença Ganglionar Residual					
		Sim Não					

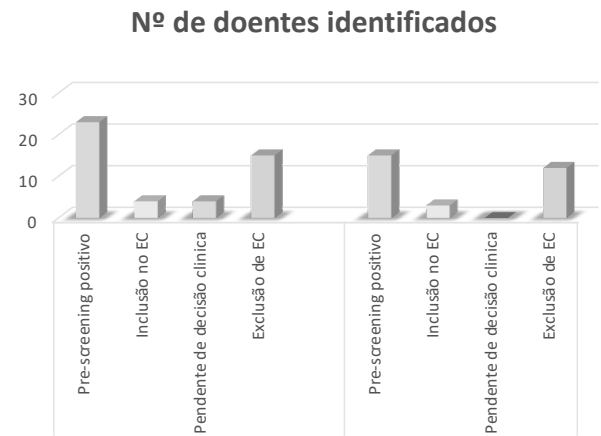
Entre abril e dezembro de 2022 foram introduzidos todos os dados clínicos dos doentes supracitados. No primeiro semestre de 2023 implementou-se a análise anteriormente referida contudo, foi dado especial destaque ao preenchimento dos critérios de exclusão identificados em cada ensaio^{5,6,7,8,9,10,11,12}.

A plataforma, de forma automática, apresenta o resultado de *pré-screening* (fig. IV), sendo que se o mesmo for positivo, identifica o ensaio para qual o doente é elegível.

Em caso de *pré-screening* positivo, os resultados são partilhados com a equipa médica para validação dos mesmos.

Foi realizada uma análise estatística descritiva em excell, aos períodos em estudo, extraindo-se o número de doentes com *pré-screening* positivo face ao total de doentes identificados, bem como o número de doentes cujo resultado de *pré-screening* já se encontrava descrito no processo clínico face ao número de doentes que efetivamente foram selecionados para os respetivos ensaios.

Fig. V Resultados do número de doentes com pré-screening positivo



RESULTADOS

Entre abril a dezembro de 2022, foram preenchidos os dados de 80 doentes na plataforma, sendo que 23 doentes apresentaram resultado de *pré-screening* positivo. Após a análise dos resultados verificou-se que 4 doentes foram efetivamente incluídos no ensaio proposto, 4 doentes ficaram pendentes de decisão clínica e 15 doentes foram excluídos por existência de critérios de ilegitimidade não contemplados na plataforma, por decisão clínica ou por opção do doente. Estes doentes foram selecionados pela plataforma, tendo em conta apenas os critérios de inclusão descritos nos protocolos dos diferentes ensaios.

Após a nova versão da plataforma, já com os critérios de exclusão referidos nos diferentes protocolos, foram identificados 15 doentes com *pré-screening* positivo num total de 68 analisados. Destes 15 doentes, 3 tinham referência para os ensaios selecionados em processo clínico e os restantes não foram considerados para qualquer ensaio (fig. V).

Comparando os resultados obtidos, verificou-se uma diminuição de 7 % do número de casos, em 2023, de potencial *pré-screening* positivo (29% em 2022; 22% em 2023). (Tab. 1)

DISCUSSÃO

Apesar da sensibilização das equipas médicas sobre a importância da seleção e identificação de doentes para os mesmos, os resultados demonstram que esta plataforma permite tornar todo o processo mais célere e automatizado. Assim, o projeto iniciado em 2022 demonstra como pontos fortes a possibilidade de um recrutamento atempado de doentes para ensaios clínicos, bem como a inclusão de doentes que não foram considerados pelo médico assistente. Este factor pode ser influenciado pelo elevado número de ensaios existentes no centro, bem como pela existência de ensaios em simultâneo para a mesma patologia, uma vez que é uma área em constante crescimento e atualização.

A redução do número de *pré-screenings* identifica a justificação pela introdução de critérios de exclusão de cada ensaio, na ferramenta desenvolvida pela equipa dos Serviços Farmacêuticos. Apesar da diminuição do número de potenciais candidatos identificados, consequência lógica e expectável da atualização dos critérios de exclusão, foi possível a optimização dos resultados obtidos, aumentando o potencial da mesma na identificação de candidatos a ensaios clínicos que efetivamente acabam por ser incluídos nos mesmos.

Os resultados obtidos demonstram a utilidade desta ferramenta no rastreio de doentes com critérios de ele-

gibilidade para integrar os ensaios clínicos ativos na instituição, acelerando o acesso a novas linhas terapêuticas, numa colaboração dinâmica com a equipa de oncologistas.

A criação desta plataforma poderá ser considerada uma metodologia inovadora, visto não termos conhecimento de ferramentas digitais semelhantes aplicadas a este âmbito do medicamento experimental.

Como maior limitação deste projeto, focamo-nos na obrigatoriedade de atualização periódica dos critérios que suportam a plataforma. Esta situação vem da necessidade de reduzir os resultados *pré-screening failed*, aumentando a sua especificidade e rigor.

CONCLUSÃO

Um dos maiores obstáculos para a realização de ensaios clínicos é a questão do recrutamento, já referida publicamente como o "calcanhar de Aquiles".

Uma análise de 114 ensaios multicêntricos financiados pelo *National Institute of Health Research* (NIHR) *Health Technology Assessment* (HTA), pelo *UK Medical Research Council* (MRC) e pelo grupo *STEPS*, mostrou que 45% não conseguiram atingir 80% da dimensão da amostra pré-especificada. Menos de um terço dos ensaios recrutou o número de participantes inicialmente previsto dentro do prazo inicialmente especificado e cerca de um terço teve de ser alargado em termos de tempo e de recursos^{13,14}.

Para o desenvolvimento da área de investigação é necessário um maior investimento e organização da informação, de modo a tornar os estudos clínicos mais robustos. A existência de uma estratégia concertada para alinhar esforços e interesses dos doentes poderá dar resposta à realização de um recrutamento mais sistemático e planeado.

Na área da investigação, o nosso centro tem como principais metas o desenvolvimento, promoção e apoio da mesma, bem como a fomentação do desenvolvimento de novas metodologias que acrescentem valor aos cuidados prestados aos nossos doentes.

O farmacêutico hospitalar promove ações de investigação científica em parceria com várias categorias profissionais. Na área da investigação clínica, temos assistido a uma importante colaboração entre os serviços farmacêuticos, as Faculdades e outros serviços clínicos, no sentido do desenvolvimento de novas metodologias e/ou formulações¹⁵.

Estando centrada no doente e orientada para resultados, a atividade do farmacêutico hospitalar exige uma abordagem multidisciplinar e colaborativa, em que o far-

Tab. 1 Resultados de pré-screening dos períodos em estudo

Período analisado	Nº doentes com pedido de alteração terapêutica	Resultado de pré-screening positivo (nº)	Nº doentes incluídos efetivamente em ensaio
Abril – Dezembro 2022	80*	23	17% (4/23)
Janeiro – Junho 2023	68**	15	0%

* incluindo 1 doente excluído por informação de estadiamento incompleto.

** incluindo 2 doentes excluídos por informação de estadiamento incompleto e 1 doente transferido para outra unidade hospitalar.

macêutico hospitalar integra a equipa de saúde, ao lado do médico, do enfermeiro e dos restantes profissionais, facilitando a otimização dos cuidados ao doente.

Assim, a criação de bases de dados informatizadas e a análise dos dados extraídos têm vindo a tornar-se cada vez mais necessárias e presentes no dia-a-dia do farmacêutico, como elemento integrante das equipas de decisão terapêutica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos colegas envolvidos nesta pesquisa, parte integrante da equipa de farmacotecnia e ambulatório não referidos como autores do trabalho, José Branco e Carolina Marques.

Este trabalho não seria possível sem o objetivo proposto e o incentivo da Direção do Serviço, a Dra. Miriam Capoulas.

Por fim, gostaríamos de expressar um agradecimento também à equipa médica de oncologia do Hospital da Luz Lisboa, por nos terem apoiado e solicitado a nossa intervenção no âmbito do medicamento experimental.

REFERÊNCIAS

1. da Luz, F. Ensaios Clínicos - evolução Regulamentar, Candidatura ao Título de Especialista em Assuntos Regulamentares [dissertação]. Ordem dos Farmacêuticos. 2016.
2. Medicamentos de uso humano, Ensaios Clínicos [Internet]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos>.
3. Dados epidemiológicos atualizados como suporte à Investigação Clínica [Internet]. Available from: <https://portugalclinicaltrials.com/pt/epidemiologia/>
4. Almeida, S. O papel do farmacêutico no ensaio clínico. Universidade de Coimbra; 2013.
5. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Giredestrant Combined With Palbociclib Compared With Letrozole Combined With Palbociclib in Participants With Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (persevERA Breast Cancer) [Internet]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04546009>.

6. A Phase 3, Randomized Study of Nivolumab plus Ipilimumab in Combination with Chemotherapy vs Chemotherapy alone as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 9LA, CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 9LA) [Internet]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910231>.

7. SERENA-4: A Phase III comparison of AZD9833 (camizestran) plus palbociclib, versus anastrozole plus palbociclib, for patients with ER-positive/HER2-negative advanced breast cancer who have not previously received systemic treatment for advanced disease [Internet]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04711252>.

8. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Adjuvant Giredestrant Compared With Physician's Choice of Adjuvant Endocrine Monotherapy in Participants With Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancer (lidERA Breast Cancer) [Internet]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04961996>.

9. Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer (DB-06) [Internet]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425>.

10. A Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in High-risk HER2-positive Participants With Residual Invasive Breast Cancer Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05) [Internet]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04622319>.

11. A Safety and Efficacy Extension Study of Pertuzumab in Patients With Solid Tumors Previously Enrolled in a Hoffmann-La Roche-Sponsored Pertuzumab Clinical Trial [Internet]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02320435>.

12. Study to Assess the Efficacy and Safety of Alpelisib Plus Fulvestrant in Participants With HR-positive (HR+), HER2-negative, Advanced Breast Cancer After Treatment With a CDK4/6 Inhibitor and an Aromatase Inhibitor [Internet]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05038735>.

13. Farrel B., et al. Managing clinical trials. *Trials* 2010 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2917433/>

14. Campbell M., et al. The STEPS study. *Health Technol Assess.* 2007 [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17999843/>

15. Gomes, J. M., Gonçalves, J., Barros, V. G., & Motta, G. P. (n.d.). Estudo da valorização do desempenho do farmacêutico hospitalar. Lisboa: NOVA SBE School of Business & Economics [Internet]. Available from: file:///C:/Users/u56270/Downloads/estudofh_final_212586107260cb531ba1ccf.pdf.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconomiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional.