

Ensaio Clínicos na Fibrose Quística: Informação para os doentes

Como podem os doentes ajudar no desenvolvimento de novos
medicamentos?



European Cystic Fibrosis Society

Clinical Trials Network

Version 1.1, May 2011 (Portuguese)



Índice

Índice	2
DISCLAIMER	2
1. Introdução	3
2. Tipos de drogas	4
3. O que é um ensaio clínico, quais são os objectivos?	5
4. Qual é o processo de desenvolvimento de um novo medicamento?	6
5. Porque é que as crianças também são envolvidas nos ensaios clínicos?	8
6. Como é que a participação voluntária é garantida?	8
7. Como é que a segurança é monitorizada?	9
8. O que é que me vai ser pedido quando eu participar num ensaio?	11
9. O que é que as pessoas devem ter em consideração antes de participar num ensaio?	12
10. Qual é o papel da European Cystic Fibrosis Society – Clinical Trials Network (ECFS-CTN)	13
11. O que é que eu tenho de fazer se quiser participar num ensaio clínico? Como posso conhecer os próximos ensaios e os ensaios em curso?	14
12. Glossário	16
13. Referências e informação adicional:	18
14. Lista de websites de algumas associações nacionais de FQ (organizações de doentes) na Europa: ..	19

DISCLAIMER

As informações contidas neste folheto informativo ECFS-CTN “Ensaio Clínico em Fibrose Quística: Informação para doentes”; destinam-se a fins de informação geral. O ECFS-CTN não faz representações ou garantias de qualquer tipo, explícitas ou implícitas, sobre a abrangência, precisão, fiabilidade, adequação ou disponibilidade em relação ao conteúdo da presente brochura informativa. O uso que faça desta informação é, portanto, estritamente a seu próprio risco.

Em nenhum caso seremos responsáveis por qualquer perda ou dano, incluindo danos directos ou indirectos, ou qualquer perda ou dano resultante de qualquer perda de dados ou lucros decorrentes do uso desta informação ou em conexão com ela .

O folheto informativo oferece links para outros sites que não estão sob o controle de ECFS-CTN. Nós não temos nenhum controle sobre a natureza, conteúdo e disponibilidade de tais sites. A inclusão de quaisquer links não implica necessariamente uma recomendação ou endossa as opiniões expressas neles.

1. Introdução

Esta brochura pretende explicar como é que os novos medicamentos são desenvolvidos e como é que os doentes com fibrose quística podem ajudar a fazer com que esta investigação avance de forma tão rápida e segura quanto possível.

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença hereditária. Infecções respiratórias persistentes e problemas digestivos são os principais sintomas. Com a terapêutica actual tornou-se comum a sobrevivência até à meia idade, após um diagnóstico na infância, desde que certas condições sejam cumpridas. No entanto a doença continua a limitar a esperança de vida. À medida que a saúde do doente se degrada, o custo e a complexidade dos tratamentos aumenta e a qualidade de vida diminui. Esta doença existe em todo o mundo, atinge ambos os sexos e é a doença genética hereditária limitadora de sobrevivência mais comum entre os caucasianos. Apesar disto é classificada como doença rara (ou órfã). No conjunto dos 27 países da EU a prevalência é de 0,74 por 10 000 indivíduos existindo cerca de 30 000 doentes FQ registados em 35 países europeus.

A causa genética da doença é conhecida desde há cerca de 20 anos e consiste em erros (mutações) nas duas cópias do gene que codifica a proteína CFTR. A fibrose quística é uma **doença autossómica recessiva**. Isto significa que ocorre em ambos os sexos (autossómica quer dizer que o gene não se encontra nos cromossomas sexuais). “Recessiva” significa que só as pessoas com um erro em ambas as cópias do gene CFTR sofrem da doença. Pessoas com FQ herdaram portanto um gene CFTR anormal de cada um dos progenitores. Os pais são saudáveis pois eles só possuem uma cópia anómala do gene CFTR. São por isso chamados portadores. Quando os dois membros de um casal possuem uma cópia anómala do gene CFTR, em cada gravidez existe uma probabilidade de ¼ de que o feto seja afectado.

Na FQ, há uma anomalia no código genético, e a proteína chamada CFTR não funciona adequadamente.

A proteína CFTR permite o transporte de sal em vários órgãos. Nas vias respiratórias, quando a proteína CFTR não funciona bem, as bactérias inaladas e outros microrganismos causadores de doença não são adequadamente eliminados e causam infecção crónica das vias aéreas. No aparelho digestivo o transporte anómalo de sal resulta numa secreção de enzimas digestivos deficiente e ocorrem problemas de digestão e baixo peso.

O conhecimento dos mecanismos genéticos que levam à ausência de proteína ou à sua disfunção abriu uma nova era na investigação. Vários compostos químicos de pequenas dimensões foram identificados como aptos a ultrapassar o defeito básico da FQ em culturas de células. Estas novas estratégias estão agora a ser estudadas em doentes. A investigação para melhorar o tratamento da infecção pulmonar e os problemas digestivos continua a ser também importante.

Para as companhias farmacêuticas o mercado potencial para as doenças raras como a FQ é relativamente pequeno. **Felizmente existem leis que incentivam a investigação de doenças raras e suas possíveis curas.**

Em 2008, atingiu-se um marco na luta contra a FQ. Pela primeira vez foi demonstrado que drogas destinadas a corrigir a causa da doença, chamadas 'drogas modificadoras da doença' não eram tóxicas, eram bem toleradas e tinham alguma eficácia em estudos de pequena a moderada dimensão. Estas drogas, bem como outras novas drogas que atrasam a progressão da doença, precisam agora de ser testadas num maior número de doentes.



2. Tipos de drogas

- **Moduladores da CFTR:** Estas terapêuticas têm como objectivo corrigir a função da proteína CFTR que se encontra alterada. Existem vários modos de acção possíveis, que estão relacionados com a classe específica das diferentes mutações no gene CFTR. Estas terapêuticas são promissoras porque elas actuam sobre o defeito base (as chamadas “drogas modificadoras da doença”). Isto significa que o seu objectivo é corrigir a causa da FQ e não apenas as suas consequências como as infecções pulmonares. Exemplos destas drogas que estão no momento a ser estudadas em doentes são VX-770 e VX-809 (Vertex) e Ataluren® (PTC Therapeutics).
- **Restauração do líquido de superfície das vias aéreas:** Estes medicamentos têm como alvo proteínas diferentes da CFTR que têm uma função semelhante (movimento de sais para dentro ou fora das células). Isto pode levar a uma melhor hidratação e drenagem do muco das vias respiratórias.
- **Alteração do muco:** Bem conhecida por todos é a rhDNase ou Pulmozyme®. A RhDNase destrói certos componentes do muco de forma a torná-lo menos espesso. Esta droga foi disponibilizada depois de muitos anos de testes em

grandes grupos de doentes FQ. O soro hipertónico está igualmente disponível e vários outros produtos estão na fase de ensaios clínicos.

- **Anti-inflamatórios:** Estas drogas destinam-se a diminuir o processo inflamatório nos pulmões, utilizando diferentes métodos. Um exemplo destes produtos é o Ibuprofeno. Várias outras moléculas estão a ser testadas em ensaios clínicos.
- **Anti-infecciosos:** Estas drogas são antibióticos que atacam os microrganismos causadores de infecções pulmonares agudas e crónicas. Exemplos destes produtos são a Tobramicina (TOBI®) e a Azitromicina. Outros produtos estão a ser testados em ensaios clínicos, principalmente antibióticos conhecidos por serem activos contra *Pseudomonas aeruginosa* que são agora formulados para aerossóis. Uma vez que os organismos como a *Pseudomonas aeruginosa* se podem tornar resistentes, é importante ter disponíveis diferentes tipos de antibióticos.
- **Nutrição:** Inclui suplementos como vitaminas, mas também enzimas como Kreon®, que ajudam a digerir os alimentos.
- **Outras estratégias de tratamento:** A terapia genética continua numa fase precoce de desenvolvimento. O desafio é encontrar uma forma de introduzir na via aérea cópias normais do gene que está alterado na FQ e obter a expressão do gene (conversão da informação codificada no gene numa proteína CFTR correcta).

3. O que é um ensaio clínico, quais são os objectivos?

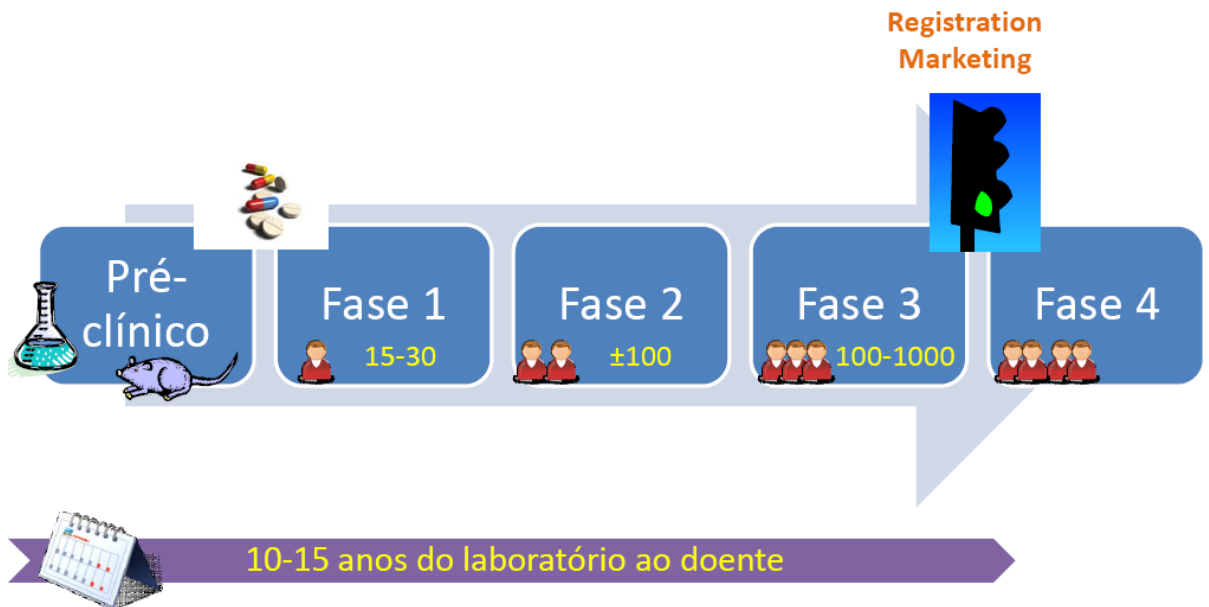
Um ensaio clínico é um estudo em voluntários humanos para testar se potenciais novos tratamentos são seguros e eficazes.

“Eficaz” significa que o fármaco actua melhor que o tratamento habitual em uso e ajuda o doente a sentir-se melhor.

Nenhuma droga está completamente isenta de efeitos colaterais, mas um fármaco é considerado seguro quando os benefícios obtidos ao tomá-lo ultrapassam os possíveis efeitos secundários negativos. Existem várias agências reguladoras em cada país que garantem que um ensaio clínico proposto se justifica. O seu trabalho é analisar os resultados de segurança e eficácia dos estudos pré clínicos e verificar se o propósito e os procedimentos do ensaio clínico se justificam e são aceitáveis. A sua

aprovação é obrigatória antes de um ensaio clínico começar. Um exemplo é a Comissão de Ética que existe em cada país e se dedica a rever o ensaio clínico no que diz respeito aos direitos e bem estar dos doentes que nele participam (ver abaixo).

4. Qual é o processo de desenvolvimento de um novo medicamento?



Quando um novo medicamento está a ser desenvolvido, os primeiros estudos são realizados no que é designado por **fase pré clínica**. Isto quer dizer que a droga é amplamente testada no laboratório, em células e em estudos em animais. Se esses estudos mostrarem um possível benefício sem toxicidade, ela pode entrar nas fases clínicas subsequentes durante as quais é testada em ensaios clínicos em humanos.

Depois da fase pré clínica, há 3 fases consecutivas de ensaios necessárias antes do medicamento poder ser aprovado pelas autoridades e consequentemente comercializado.



Nos **Ensaio de fase 1**, os investigadores testam uma droga experimental ou tratamento num pequeno grupo de pessoas (cerca de 20, em regra voluntários saudáveis) em primeiro lugar para avaliar a sua segurança, determinar uma margem terapêutica segura, e identificar efeitos colaterais. O período de tratamento de cada doente é só de poucos dias ou semanas.



Nos **Ensaio de fase 2**, a droga experimental em estudo ou tratamento é fornecida a um maior número de pessoas com a doença (no caso da FQ 20-400), para ver até que ponto é que funciona bem e para melhor avaliar a sua segurança.

O período de tratamento por doente é de cerca de 1 a 3 meses.



Nos **Ensaio de fase 3**, são envolvidos mais doentes (100-1000) para confirmar a eficácia da droga, monitorizar os efeitos secundários, comparar o tratamento com outros de uso comum (se der melhores resultados, poderá passar a ser o novo tratamento recomendado), e recolher informação que permitirá que a nova droga experimental ou tratamento possa ser utilizada com segurança.

O período de tratamento por doente pode variar de cerca de um mês até mais de um ano.

Só depois de os ensaios de fase 3 serem bem sucedidos é que o medicamento pode ser aprovado pelas autoridades e conseqüentemente comercializado.



A droga está então na Fase 4 durante a qual se recolhe informação sobre os riscos e benefícios a longo termo a partir de todos os doentes a quem é prescrito o medicamento.

Pode levar 10-15 anos desde que uma nova droga que é descoberta em laboratório até estar disponível para ser prescrita aos doentes. Só uma pequena percentagem das drogas candidatas testadas chega ao fim do processo. Isto torna o desenvolvimento de novos medicamentos muito caro para as companhias farmacêuticas, especialmente porque a fibrose quística é uma “doença rara” portanto o mercado para vender estes medicamentos (também chamados “medicamentos órfãos”) será relativamente pequeno. Felizmente a Comunidade Europeia criou legislação especial, de tal forma que continua a haver vantagens para as companhias trabalharem no desenvolvimento de medicamentos para doenças órfãs. Se pretender ler mais à cerca deste tema pode visitar o website Eurordis <http://www.eurordis.org>

5. Porque é que as crianças também são envolvidas nos ensaios clínicos?



- A FQ é uma doença que **afecta crianças desde o nascimento**. O seguimento e tratamento destinam-se a prevenir a progressão da doença desde uma idade muito precoce.
- **“Uma criança não é um adulto pequeno”**: Há diferenças de metabolismo específicas de cada idade que fazem com que a criança reaja de forma diferente ao mesmo medicamento. Assim sendo não é seguro ou eficaz simplesmente adaptar a dose de um medicamento que é recomendada para um adulto. Além disso, muitas vezes é necessária uma formulação diferente para as crianças mais pequenas (por exemplo xarope em vez de comprimidos).
- Assim, de acordo com a **Legislação europeia**, as companhias farmacêuticas têm de apresentar um “plano de investigação pediátrica” (PIP) quando estão a testar uma nova droga. Isto é um plano de desenvolvimento destinado a assegurar que os dados necessários são obtidos através de estudos em crianças, quando é seguro fazê-lo, para apoiar a autorização do medicamento para crianças. Pode encontrar mais informação sobre este tópico no website da EMA (“European Medicines Agency”) <http://www.ema.europa.eu>

Os ensaios clínicos em FQ também envolvem crianças (pequenas). É claro que isto nunca é feito sem informar os pais e obter a sua aprovação (consentimento informado). Além disso, as crianças mais velhas e adolescentes podem ser chamadas a dar a sua concordância para participar. Isto chama-se “assentimento”.

6. Como é que a participação voluntária é garantida?

Informação e Consentimento Informado

Consentimento informado é o processo de aprender os factos principais à cerca de um ensaio clínico antes de se decidir se se quer ou não participar. Para ajudar alguém a tomar esta decisão, os médicos e enfermeiros envolvidos no ensaio explicam os pormenores do estudo. Depois a equipa de investigação fornece um documento de consentimento informado que inclui detalhes do estudo, tais como o seu objectivo, duração, procedimentos requeridos, e principais contactos. Os riscos e benefícios potenciais são explicados no documento de consentimento informado. O participante decide então se quer ou não assinar o documento.



Um consentimento informado não é um contrato, e como tal o participante pode abandonar o ensaio em qualquer altura. O consentimento informado torna obrigatório que os participantes possam colocar questões e obter respostas antes, durante e depois do ensaio. Pode discutir a folha de Consentimento Informado com a família ou amigos e trazer alguém para o encontro com a equipa de investigação clínica.

Uma pessoa que decida não participar num estudo não corre o risco de comprometer os seus cuidados médicos presentes ou futuros e não sofre qualquer penalização ou perda de benefícios a que tenha direito.

Cada pessoa tem o direito de compreender a natureza, e os riscos e benefícios da investigação, e de concordar ou não em participar.

7. Como é que a segurança é monitorizada?

O patrocinador e os investigadores que participam num ensaio clínico têm a responsabilidade final da condução do ensaio. No entanto existem várias regulamentações e comissões que ajudam a monitorizar isto:

a. Regras para os ensaios clínicos

Há conjuntos específicos de regras, para assegurar que as pessoas que concordam em participar nos ensaios sejam tratadas com tanta segurança quanto possível. Na Europa, essa é uma das tarefas da European Medicines Agency (EMA). Nos EUA, isto é feito pela Food And Drugs Administration (FDA).

Estas regras são designadas por: **“Boas práticas clínicas - Good Clinical Practice”** ou “GCP”.



As instituições acima mencionadas podem realizar inspeções aos locais onde os ensaios clínicos decorrem para verificar que as regras GCP são seguidas e para proteger os direitos dos participantes. Igualmente é verificada a qualidade e integridade dos dados.

b. Comissão de Ética (CE)

A Comissão de Ética é um organismo independente encarregue de **proteger os direitos, segurança e bem estar** das pessoas envolvidas na investigação. Todas as instituições que estejam envolvidas em investigação (lugares como universidades e hospitais), devem apresentar uma destas comissões ou



painéis. Os membros são médicos/cientistas e profissionais não médicos/não cientistas (por exemplo um especialista em ética). Uma CE tem autoridade para aprovar, exigir alterações, ou rejeitar uma investigação.

IRB também é conhecido como:

- Independent Ethics Committee (IEC)
- Ethics Review Board (ERB)
- Ethics Committee (EC)

As principais responsabilidades da CE são:

1. Aprovar/Permitir a realização de ensaios clínicos
2. Rever os progressos do estudo
3. Assegurar que as regras são seguidas (Regulatory Compliance)

c. Comissão de monitorização de segurança dos dados - Data Safety Monitoring Board

A Comissão de monitorização de segurança dos dados ou “DSMB” é uma comissão independente que revê os dados durante o decurso de um ensaio clínico para assegurar que os participantes não são expostos a riscos desnecessários. Um DSMB pode recomendar que um ensaio seja interrompido se existirem preocupações de segurança ou se os objectivos do ensaio já tiverem sido atingidos.

Por vezes também é denominada “Comissão de monitorização de dados”. Nem todos os ensaios clínicos exigem um DSMB.

8. O que é que me vai ser pedido quando eu participar num ensaio?

O **calendário de visitas completo e os procedimentos associados** ser-lhe-ão explicados pela equipa do estudo. Isto será diferente em cada estudo. A duração do estudo pode variar desde algumas semanas até mais de um ano.

Naturalmente que será muito importante **tomar o medicamento em estudo** e todos os seus outros medicamentos de acordo com as instruções fornecidas. A isto chama-se “adesão”. Em alguns estudos, poderá haver restrições ao tipo de vida e/ou dieta, por exemplo obrigatoriedade de contraceção ou limitações no consumo de álcool ou tabaco.

Será seguido em várias “**visitas de estudo**”. Se possível algumas destas visitas serão simultâneas com as suas habituais consultas no hospital. Por vezes as visitas são feitas em casa ou até por telefone. Em alguns estudos mais complexos, poderá ser necessário passar uma noite no hospital.

Duas visitas importantes são a visita de screening e a visita de randomização:

Visita de screening: Esta é a primeira visita de um ensaio. Esta visita não pode começar antes da folha de consentimento informado ter sido assinada. A intenção desta visita é verificar se um candidato a participante cumpre todos os critérios de inclusão e exclusão de um protocolo específico (por exemplo se os resultados das provas de função respiratória estão dentro de um certo intervalo). Amostras de base como sangue, urina ou expectoração podem também ser colhidas. Se todas as condições estiverem preenchidas, o candidato pode continuar a participar no estudo. O propósito destes critérios de inclusão e exclusão é identificar os participantes apropriados e manter a sua segurança.

Visita de randomização: randomização quer dizer que é decidido ao acaso (=randomizadamente) que tipo de tratamento de estudo o doente irá receber (no caso de estarem dois tratamentos a ser comparados ou é randomizadamente decidido se ele/ela irá receber uma droga activa ou placebo (num estudo controlado com placebo). Há também outros desenhos possíveis. Nesta visita ou logo a seguir, o doente começa a tomar o medicamento do estudo.

Um placebo é um comprimido, líquido ou pó inactivo e não tem valor como tratamento. Em ensaios clínicos, os tratamentos experimentais são por vezes comparados com placebos para se conhecer a eficácia do medicamento

experimental. Este desenho só é usado se tiver sido considerado éticamente aceitável para aquele estudo específico.

A maioria dos estudos são duplos cegos. Isto significa que nem o doente, nem o médico sabem qual o tratamento que o doente está a utilizar, ou se o doente está a tomar medicamento ou placebo. A ocultação só pode ser quebrada em condições muito especiais.

Exemplos de procedimentos:

Comuns:

Exame físico
Espirometria / outros testes de função respiratória
Electrocardiograma
Amostras de sangue e urina
Amostra de expectoração
Questionário

...

Menos comuns:

Testes específicos como Diferença de Potencial Nasal (DPN)
Audiograma
Prova de suor
Colheita de fezes

...

9. O que é que as pessoas devem ter em consideração antes de participar num ensaio?

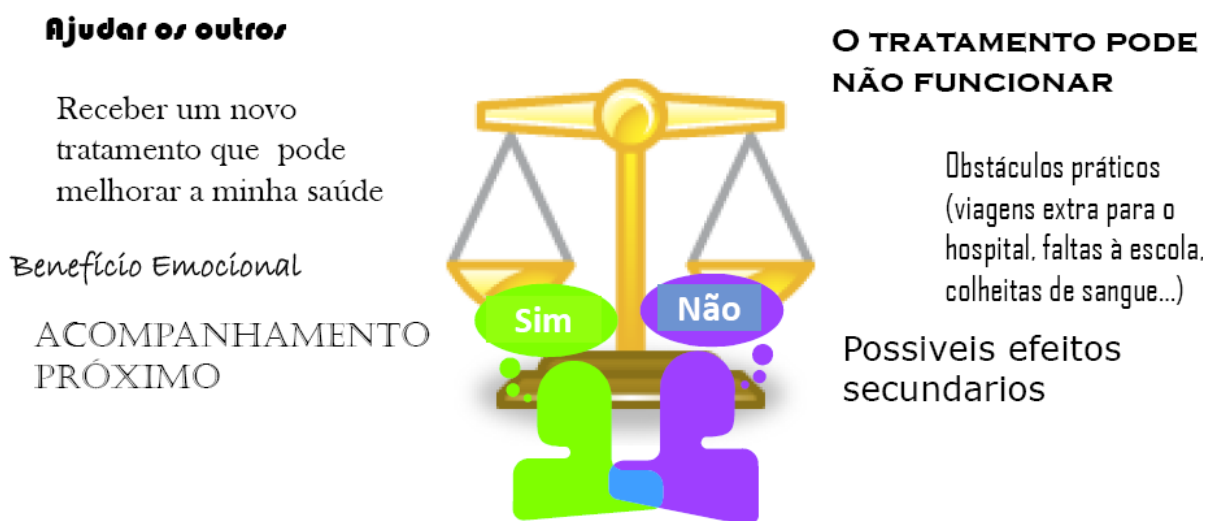
As pessoas devem conhecer o máximo possível do ensaio clínico e sentir-se confortáveis a colocar aos membros da equipa de saúde perguntas à cerca dele.

As seguintes perguntas podem ser úteis como guia. Algumas das respostas a estas perguntas encontram-se no documento de consentimento informado.

- Qual é o objectivo do estudo?
- Quem vai participar no estudo?
- Porque é que os investigadores acreditam que o medicamento experimental em estudo pode ser eficaz? Já foi testado antes?
- Que tipo de testes e tratamentos experimentais estão envolvidos?
- Como é que os possíveis riscos, efeitos colaterais, e benefícios do estudo se comparam com o meu tratamento actual?
- Como é que o ensaio pode afectar a minha vida diária?
- Quanto tempo é que o ensaio vai demorar?

- *Vai ser necessário algum internamento?*
- *Quem vai pagar o tratamento experimental?*
- *Eu vou ser reembolsado de outras despesas?*
- *Que tipo de seguimento a longo termo faz parte do estudo?*
- *Como é que eu vou saber que o tratamento experimental está a funcionar? Os resultados do ensaio vão-me ser comunicados?*
- *Quem vai estar responsável pelo meu tratamento?*

Há vários factores que podem motivar ou desencorajar os doentes a participar em ensaios clínicos:



10. Qual é o papel da European Cystic Fibrosis Society – Clinical Trials Network (ECFS-CTN)

Numa doença rara como a FQ, é importante que **os países trabalhem em conjunto** tanto quanto possível. Igualmente é necessária uma colaboração estreita entre doentes, organizações de doentes, indústria farmacêutica e instituições de investigação académica.

Quando se tentam **padronizar métodos de trabalho novos ou já existentes** (por exemplo avaliar a função respiratória ou realizar uma prova de suor), é importante que exista um diálogo internacional. Se todos trabalharem da mesma forma, há menor variabilidade nos resultados, o que significa que menos doentes têm de participar num ensaio clínico para provar o mesmo efeito.

Para promover esta cooperação, a European Cystic Fibrosis Society (ECFS) uma Sociedade Europeia conhecedora e dedicada à FQ, tomou a iniciativa de estabelecer

uma rede europeia de ensaios clínicos (CTN). Actualmente, esta rede combina especialistas da área da FQ de 18 centros em 8 países e vai-se expandir por mais países e centros em 2012.

Uma tarefa importante do ECFS-CTN é a **revisão de novos protocolos de estudo** por uma equipa de especialistas. Esta equipa olha para a qualidade científica do estudo,

Mas também para a exequibilidade para o doente e para a importância terapêutica das drogas a testar. Os centros que pertencem à CTN só realizam ensaios que tenham sido aprovados pelo seu sistema de revisão.

O objectivo do CTN é trazer novos medicamentos mais rapidamente para os doentes ao promover de várias formas investigação de elevada qualidade.

Pode encontrar mais informação sobre as actividades do CTN em <http://www.ecfs.eu/ctn/>.

11. O que é que eu tenho de fazer se quiser participar num ensaio clínico? Como posso conhecer os próximos ensaios e os ensaios em curso?

Para tornar os medicamentos disponíveis para os doentes mais rapidamente, é fundamental que se realizem ensaios clínicos e que os doentes participem nesses ensaios. No entanto, mesmo que se queira voluntariar para participar num estudo, pode ainda assim não ser incluído com base nos critérios de inclusão/exclusão de um dado protocolo, e/ou pelo número de participantes necessário. Se quiser participar em ensaios clínicos, deve primeiro perguntar ao **seu médico ou a outro membro da equipa de FQ** que o segue. Eles serão as melhores pessoas para esclarecer as suas dúvidas. Porque conhecem os seus antecedentes, poderão recomendar qual o ensaio em que deve participar e saber se tem os critérios de inclusão de um ou mais estudos que estejam em curso no seu centro.



- **Associações Nacionais de Doentes:** algumas associações nacionais de FQ têm uma secção de ensaios clínicos no seu website que mostra que ensaios estão em curso no país.
- **Clinicaltrials.gov** (<http://www.clinicaltrials.gov/>) é um serviço do Instituto Nacional de Saúde dos EUA (U.S. National Institutes for Health). É uma base de dados online de ensaios clínicos conduzidos nos Estados Unidos e em todo o mundo. ClinicalTrials.gov dá-lhe informação sobre o objectivo de um ensaio, quem pode participar, direcções, e números de telefone para mais detalhes. Esta informação deve ser usada em conjunto com as recomendações dos profissionais de saúde. Existe um motor de busca onde se podem colocar uma ou mais palavras chave (por exemplo “cystic fibrosis” e “pediatric”).
- **ECFS-CTN Website** (<http://www.ecfs.eu/ctn/clinical-trials>)
A secção de ensaios clínicos do site do ECFS-CTN fornece uma visão global dos estudos em curso nos centros que pertencem à rede. Os resultados dos ensaios terminados são aí colocados se já se encontrarem disponíveis.

12. Glossário

- **Boas Práticas Clínicas (GCP):** um padrão internacional de qualidade que é fornecido pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH), um corpo internacional que define padrões, que os governos podem adaptar para a regulamentação de ensaios clínicos envolvendo humanos.
- **Critérios de elegibilidade / inclusão-exclusão:** os critérios que determinam se uma pessoa pode ou não participar num determinado ensaio clínico. Estes critérios são baseados em factores como a idade, género, o tipo e fase da doença, história de tratamentos prévios, e outras condições médicas. É importante notar que os critérios de inclusão e exclusão não são utilizados para rejeitar pessoas de forma pessoal, mas antes para identificar participantes adequados e mantê-los em segurança.
- **Data Safety Monitoring Board (DSMB):** Uma comissão independente que revê os dados durante a realização de um ensaio clínico para assegurar que os participantes não são expostos a riscos indevidos. A DSMB pode recomendar a interrupção de um ensaio se houver dúvidas quanto à segurança ou se os objectivos do ensaio tiverem sido atingidos.
- **Ensaio aberto:** Ensaio clínico no qual os investigadores e os doentes participantes conhecem qual o tratamento que estão a tomar.
- **Ensaio duplo cego:** Um desenho de ensaio clínico no qual nem os participantes nem a equipa do estudo sabem quais os participantes que estão a receber a droga experimental e quais estão a receber um placebo (ou outra tarapêutica). Os ensaios duplo cegos foram pensados para produzirem resultados objectivos, já que as expectativas do médico e do participante à cerca da droga experimental não afectam os resultados.
- **Estudo randomizado:** é um estudo no qual os participantes são arbitrariamente (i.e. ao acaso) colocados num dos dois ou mais braços de tratamento do ensaio clínico. Ocasionalmente são utilizados placebos.
- **Falha de screening:** um individuo que não preenche todos os critérios de inclusão/exclusão depois da visita de screening se ter realizado.
- **Farmacocinética (PK):** é o estudo da forma como o corpo absorve, distribui, metaboliza e elimina uma droga. Em geral é avaliada fazendo uma série de análises de sangue e/ou urina e medindo a quantidade da droga ou dos seus metabolitos em função do tempo.
- **Grupo de controlo:** Em muitos ensaios clínicos, a um grupo de doentes é fornecida uma droga ou tratamento experimental, enquanto ao grupo controlo é dado ou o tratamento padrão para a doença ou placebo. Desta forma a eficácia do novo tratamento pode ser avaliada.
- **Investigador (Clínico):** Um investigador médico responsável por um ensaio clínico ou outro tipo de investigação clínica.

- **Medidas de resultados/pontos finais de avaliação:** antes de um ensaio clínico começar os investigadores devem definir quais os critérios de eficácia que vão monitorizar para medir o efeito do tratamento em estudo (ou outra intervenção). Por exemplo num estudo de fase 3 em FQ os pontos de avaliação primários são muitas vezes os resultados das provas de função respiratória (FEV1).
- **Patrocinador:** Indivíduo, companhia, instituição ou organização responsável pelo início, direcção e financiamento de um estudo.
- **Placebo:** um placebo é um comprimido, líquido ou pó sem valor como tratamento. Nos ensaios clínicos, os tratamentos experimentais são muitas vezes comparados com placebos para verificar a eficácia do tratamento experimental. Em alguns estudos, os participantes do grupo controlo recebem placebo em vez do medicamento ou tratamento activo.
- **Protocolo:** os ensaios clínicos são realizados de acordo com um plano chamado protocolo. O protocolo descreve que tipo de doentes podem entrar no estudo, o calendário dos testes e procedimentos, medicamentos, doses e duração do estudo, tal como os resultados a serem medidos.
- **Recrutamento:** Número de sujeitos no ensaio.
- **Visita de randomização:** randomização significa que é decidido ao acaso (=arbitrariamente) que tipo de tratamento de estudo o doente irá receber (nos casos em que dois tratamentos são comparados). Ou é arbitrariamente decidido se ele/ela vai receber uma droga activa ou placebo (num estudo controlado por placebo. Há outros desenhos possíveis. Nesta visita, ou logo a seguir a ela, o doente começa a tomar o medicamento do estudo.
- **Visita de screening:** É a primeira visita do ensaio, na qual é verificado se um candidato a participante reúne todos os critérios de inclusão e exclusão de um protocolo específico.

13.Referências e informação adicional:

Clinicaltrials.gov “understanding clinical trials”: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>

National Cancer Institute “introduction to clinical trials”:

<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/learning>

CFF-TDN website (Therapeutic Development Network of the Cystic Fibrosis Foundation in US): <http://www.cff.org/research/TDN/>

ECFS-CTN website: <http://www.ecfs.eu/ctn/>

US Food and Drug administration (FDA): <http://www.fda.gov/>

European Medicines Agency (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

ECORN: Expert advice on Cystic Fibrosis: <http://ecorn-cf.eu/>

Patient Partner project and European Network for Patients Partnering in Clinical research (ENPCR): <http://www.patientpartner-europe.eu/>

14. Lista de websites de algumas associações nacionais de FQ (organizações de doentes) na Europa:

Worldwide: Cystic Fibrosis Worldwide - <http://www.cfw.org/>

Europe: Cystic Fibrosis Europe - <http://www.cfeurope.org/>

- **Austria**
Cystischen Fibrose Hilfe Österreich - <http://www.cf-austria.at/cms/>
- **Belgium**
Belgische Vereniging Voor Strijd Tegen Mucoviscidose - Site in Flemish: <http://nl.muco.be/>
Association Belge de Lutte contre la Mucoviscidose - Site in French: <http://fr.muco.be/>
- **Bulgaria**
Асоциация Муковисцидоза (Association Mucoviscidosis) - <http://www.lifewithcf.org/>
- **Czech Republic**
Klub nemocných Cystickou Fibrózou - <http://www.cfklub.cz/>
- **Denmark**
Danish Cystic Fibrosis Association - <http://www.cystiskfibrose.dk/default.html>
- **France**
Association Vaincre la Mucoviscidose - <http://www.vaincrelamuco.org/>
- **Germany**
Mukoviszidose e.V. - <http://muko.info/>
CF-Selbsthilfe Koeln e.V - <http://www.cf-selbsthilfe-koeln.de/>
- **Greece**
Hellenic C.F. Association - <http://www.hcfa.gr/>
- **Italy**
Italian Cystic Fibrosis Research Foundation - <http://www.fibrosicistica.ricerca.it/>
Lega Italiana Fibrosi Cistica - <http://www.fibrosicistica.it/>
- **Ireland**
The Cystic Fibrosis Association of Ireland - <http://www.cfireland.ie/>
- **Israel**
Cystic Fibrosis Foundation of Israel - <http://www.cff.org.il/>
- **Netherlands**
Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting - <http://www.ncfs.nl/>
- **Norway**
Norsk Forening For Cystisk Fibrose - <http://www.cfnorge.no/>
- **Poland**
Polish Society Against CF - <http://www.ptwm.org.pl/>
- **Portugal**
Associação Portuguesa de Fibrose Quística - <http://www.apfq.pt/>

Associação Nacional de Fibrose Quística – <http://www.anfg.pt>

- **Slovenia**

Cystic Fibrosis Association Slovenia - <http://www.drustvocf.si/>

- **Spain**

Federación Española contra la Fibrosis Quística - <http://www.fibrosisquistica.org/>

- **Sweden**

Riksförbundet Cystisk Fibros - <http://www.rfcf.se/>

- **Switzerland**

Schweizerische Gesellschaft für Cystische Fibrose (CFCH) - <http://www.cfch.ch/>

- **Russia**

Russian Cystic Fibrosis Site - <http://www.mucoviscidos.ru/>

- **UK**

Cystic Fibrosis Trust - <http://www.cftrust.org.uk/>

