

Projeto ReDO - Reaproveitamento de Drogas na Oncologia

Pan Pantziarka^{1,2}, Gauthier Bouche¹, Lydie Meheus¹, Vidula Sukhatme³, Vikas P. Sukhatme^{3,4}

¹Anticancer Fund, Brussels, 1853 Strombeek-Bever, Belgium

²The George Pantziarka TP53 Trust, London KT1 2JP, UK

³GlobalCures, Inc, Newton, MA 02459, USA

⁴Beth Israel Deaconess Medical Centre and Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA

Correspondência para: Pan Pantziarka. E-mail: anticancer.org.uk@gmail.com

Resumo

O Projeto ReDO - Reaproveitamento de Drogas na Oncologia busca o reuso de drogas não oncológicas conceituadas e bem caracterizadas para novos usos em oncologia. A fundamentação para esse projeto é apresentada examinando problemas atuais no desenvolvimento de drogas oncológicas, desafios aos sistemas de saúde e necessidades dos futuros pacientes e dos já existentes. Além de discutir as vantagens do reaproveitamento, o artigo também descreve algumas das características usadas na seleção das drogas candidatas pelo projeto. Também se discutem os desafios em levar tais drogas para o ensaio clínico e prática subsequente.

Palavras-chave: *reaproveitamento de drogas, desenvolvimento de drogas, metronômica, políticas de saúde, economia de saúde, projeto ReDO*

Publicado em: 10/07/2014

Recebido em: 14/04/2014

ecancer 2014, 8:442 DOI: 10.3332/ecancer.2014.442

Copyright: © os autores; licenciado ecancermedicalscience. Trata-se de um Artigo Aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição da Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio desde que o trabalho original seja devidamente citado.

Que problema estamos tentando resolver?

O interesse no reaproveitamento de drogas oncológicas (também chamado de reposicionamento de drogas) é motivado por uma variedade de considerações: problemas de produtividade no atual desenvolvimento de drogas; o dever de abordar as necessidades insatisfeitas de pacientes existentes; e o impacto econômico da incidência existente e projetada de câncer nos sistemas de saúde, tanto em países avançados como nos países em desenvolvimento. Abordaremos brevemente cada um desses aspectos, fazendo referência às tendências atuais no desenvolvimento de drogas oncológicas no processo antes de proceder à descrição de detalhes do Projeto Reaproveitando Drogas na Oncologia (ReDO).

Uma análise recente demonstrou que o número de novas drogas aprovadas por bilhões de dólares gastos em pesquisa e desenvolvimento caiu pela metade a cada nove anos desde 1950, caindo em 80 vezes em termos reais (ajustados pela inflação) [1]. De fato, alguns observadores descreveram a situação como uma “crise de produtividade”, [2] e muitas discussões têm ocorrido em relação às causas e, possivelmente, às soluções da crise [1–4].

A crise é especialmente séria em oncologia, na qual o índice de êxito de novas drogas de ensaio de Fase I para aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA), agência dos Estados Unidos, no período entre 2003 e 2011 foi de 6,7%, metade do índice de drogas não oncológicas [5]. A média de tempo de desenvolvimento de drogas antineoplásicas é estimada em 8,3 anos, desde o momento da petição de registro de novo medicamento de investigação até o recebimento da aprovação de NDA/BLA (*New Drug Application/Biological License Application*) [6].

Essa aparente retração de novos medicamentos oncológicos emergentes de pipelines de produtos para o uso clínico está ocorrendo contra contextos duplos, um de incidência elevada de câncer ao redor do mundo e outro do existente desafio terapêutico significativo em muitos tipos de doenças malignas. A distribuição global da incidência de câncer também está mudando, e essa mudança está projetada para continuar. Projetando tendências demográficas históricas e mudanças na incidência do câncer, até 2030 a incidência nos países de Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) baixo a médio representará 52% do total global ou 10,6 milhões de casos [7]. A crescente incidência, associada em alto grau às populações idosas em países desenvolvidos e às mudanças na alimentação, níveis de atividade física e outros fatores de estilo de vida em países em desenvolvimento [8, 9], aumentará a pressão econômica em sistemas de saúde nas economias desenvolvidas e em desenvolvimento.

Em conjunto, e apesar do êxito em algumas áreas, novos tratamentos são necessários para doenças refratárias onde há terapias de primeira linha, e tratamentos eficazes de algumas formas de câncer às quais as opções atuais de tratamento são limitadas, como cânceres pulmonar, pancreático, ovariano e hepático, sarcomas e outras malignidades raras. Em particular, existem poucos tratamentos eficientes para a vasta maioria dos tumores sólidos metastáticos, uma classe de doença que permaneceu intratável apesar dos marcantes êxitos com doenças hematológicas, como leucemia mieloide crônica (LMC) e alguns linfomas [10].

As forças econômicas que estão surgindo da incidência crescente de câncer exercerão pressão decrescente nos preços em um momento em que os custos estão aumentando e os retornos de investimentos são menos garantidos para empresas farmacêuticas. Acrescenta-se a isso o fato de que a quantidade de pacientes que se beneficiam de novas drogas para cânceres raros é relativamente pequena comparada à população necessária para produzir um retorno adequado do investimento exigido para levar um novo medicamento à clínica. Temos uma situação que demanda soluções inovadoras para evitar impasses.

Antes de prosseguir à discussão sobre o reaproveitamento de drogas como estratégia para escapar esse impasse, é importante mencionar o paradoxo de que a indústria farmacêutica está com dificuldades para desenvolver novos medicamentos oncológicos de forma bem-sucedida num momento em que a compreensão do câncer em nível molecular cresce de maneira estável. Paralelamente à crescente compreensão do câncer em nível molecular e genético, o desenvolvimento de medicamentos tem sido cada vez mais impulsionado pelo paradigma de terapias-alvo. Até o presente momento, os resultados de terapias-alvo que chegaram às clínicas, como as direcionadas ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) ou receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), têm sido frustrantes. O impacto na sobrevivência geral tem sido modesto, tumores sólidos exibem resistência inata ou adquirida (mesmo quando os tumores são conhecidos por serem impulsionados pelo alvo biológico do tratamento), efeitos colaterais podem ser graves e os custos por paciente são altos [11, 12].

Embora alguns desses problemas com terapias-alvo possam ser melhorados pela estratificação mais eficiente de pacientes, outros são inerentes ao próprio paradigma. Um problema central é que tumores são sistemas adaptáveis evolucionários, exibindo um alto grau de heterogeneidade genética intratumoral [13, 14], e que tratamentos de todo tipo agem como pressões seletivas [15]. A evolução clonal garante que clones resistentes sobrevivam e prosperem, ao contrário das células que sucumbem ao *die-off* do tratamento. Nesse cenário, terapias muito direcionadas podem ser altamente específicas e eficazes em relação às populações clonais que elas atacam,

mas é provável haver uma evolução da resistência, pois as mudanças genéticas necessárias para escapar da mira da terapia podem ser relativamente pequenas. Por esse motivo, alguns pesquisadores sugeriram que as terapias-alvo de agente único não produzirão reações duradouras na vasta maioria dos tumores [16, 17].

Uma solução para os problemas de resistência adquirida aos agentes específicos é o uso de uma combinação de terapias-alvo, e outra seria o uso delas em estágios mais precoces da doença, ou ambos. Essas abordagens agora são uma área de pesquisa clínica bastante ativa. Em muitos aspectos, a esperança inspirada pela mudança inicial para terapias-alvo – uma esperança que foi popularizada na ideia de medicina personalizada – foi transferida à esperança de que as combinações de agentes-alvo possam ser usadas para atacar com precisão os catalisadores específicos de cânceres em um paciente individual. Para alcançar esse estado futuro, será necessária uma grande variedade de drogas especializadas com baixa toxicidade e a um valor que torna tal combinação viável. Também precisaremos identificar grupos específicos de pacientes que se beneficiarão dessas combinações e realizar os ensaios clínicos necessários para provar a eficácia dos protocolos do tratamento. Além disso, tais combinações podem envolver drogas desenvolvidas por empresas diferentes, com os problemas logísticos e comerciais concomitantes envolvidos na união desses produtos em um único estudo. Não é uma tarefa fácil, e o primeiro estudo que investigou uma abordagem completamente personalizada de câncer de mama metastático relatou resultados clínicos decepcionantes, embora a eficácia não tenha sido o cenário principal [18]. A medicina personalizada pode ser viável, mas ainda precisa ser comprovada na prática para a vasta maioria de tumores, além de também estar longe de ser a prática clínica padrão.

De mais interesse imediato, houve um aumento do uso de drogas de terapia-alvo com agentes quimioterápicos tradicionais [19]. Os benefícios de tal abordagem em termos de avanços na sobrevivência geral ainda não estão claros [11, 20], mas ela sugere que as drogas não direcionadas ainda apresentam uma função importante. No entanto, tanto as terapias-alvo quando os quimioterápicos tradicionais sofrem de problemas de toxicidade, o que impacta negativamente a qualidade de vida do paciente e normalmente requer uma redução na dose ou a anulação do tratamento. Além disso, com poucas exceções, como imatinib (Glivec) em LMC, o grau do benefício de muitas terapias-alvo aprovadas permanece modesto, pois houve relatos de eventos adversos graves em alguns pacientes [11, 21–24].

Embora a abordagem de terapias-alvo esteja se tornando dominante em grandes partes da indústria farmacêutica, como sociedade, precisamos garantir que não deixaremos inexplorada nenhuma oportunidade de desenvolvimento de drogas contra o câncer. Portanto, ainda há uma necessidade de investigar outras fontes de agentes anticâncer, incluindo o arsenal farmacológico já existente.

Em contraste com o paradigma de agente-alvo, muitos agentes anticânceres clássicos podem ser considerados drogas “suas” por terem vários alvos e, em muitos casos, eles ainda precisam ser completamente elucidados. Na maioria dos casos, os medicamentos de cânceres primitivos foram desenvolvidos e levados ao uso clínico antes de haver uma indicação clara do mecanismo de ação. Por exemplo, o metotrexato foi adotado e usado em leucemia linfóide aguda por Sydney Farber e colaboradores por mais de dez anos antes que Michael Osborn e Frank Huennekens demonstraram que ele inibe especificamente o diidrofolato redutase (DHFR). De fato, muitos desses quimioterápicos de primeira e segunda geração permanecem sendo a base do tratamento de uma variedade de cânceres e ainda estão sendo investigados em novas combinações (incluindo com agentes-alvo), em novas indicações, em novas formas (por exemplo, formulações lipossômicas) e em novos protocolos (especificamente metronômica).

O reaproveitamento de drogas é uma estratégia alternativa no desenvolvimento de medicamentos com um histórico de reposicionamento bem-sucedido de drogas existentes, em grande parte, em contextos não oncológicos. O exemplo mais conhecido é a droga sildenafil (Viagra), originalmente desenvolvido por Pfizer como tratamento para hipertensão e angina, e que posteriormente foi reaproveitado como um tratamento exitoso para disfunção erétil [27].

O trabalho de estender o uso de drogas oncológicas existentes para novas indicações de câncer pode ser considerado uma forma “leve” de reaproveitamento de medicamentos. O objetivo é evitar muitos dos problemas com desenvolvimento e teste de drogas usando os medicamentos que já existem contra doenças diferentes ou de novas maneiras para indicações pré-existentes. O raciocínio é claro e semelhante à lógica da forma “pesada” de reaproveitamento de drogas que estamos buscando no projeto ReDO. Aqui, queremos pegar drogas não oncológicas pré-existentes, bem caracterizadas e bem usadas, e usá-las como agentes de tratamentos anticâncer, seja com quimioterápicos existentes ou com combinação com outros agentes reaproveitados.

O reaproveitamento de drogas, portanto, pode ser visto como uma reação à produtividade decadente do desenvolvimento de medicamentos oncológicos, como uma estratégia para reduzir o período de desenvolvimento e como uma fonte de tratamento de baixo custo para satisfazer as demandas crescentes e insatisfeitas dos pacientes de câncer. Em certo sentido, é uma estratégia muito diferente do paradigma dominante que conduz o desenvolvimento de terapias-alvo, mas que pode representar uma fonte relativamente inexplorada de terapias inovadoras.

Quais são as vantagens do reaproveitamento de drogas?

Em contraste com o desenvolvimento inicial de novas moléculas, o reaproveitamento de drogas começa com agentes farmacêuticos reconhecidos com histórico de uso clínico. Portanto, há uma riqueza de dados acessíveis ao médico e pesquisador, incluindo dados publicados sobre farmacocinética, biodisponibilidade, toxicidades (comuns e incomuns), protocolos estabelecidos e dosagens. Trata-se de dados muito mais avançados do que é derivado de ensaios clínicos de Fase I com novos medicamentos, principalmente nessa classe de drogas.

Não se trata de necessariamente evitar a Fase I de drogas reaproveitadas. Tal fase ainda pode ser necessária para estabelecer as doses máximas toleradas dos medicamentos reaproveitados se a dose exigida para alcançar níveis oncológicamente relevantes for maior do que a dose padrão usada na indicação inicial ou se o medicamento reaproveitado deve ser usado em combinações não testadas com outras drogas. Para isso, precisamos estabelecer que não há toxicidades inaceitáveis. No entanto, mesmo nos casos em que a Fase I é exigida, existem muitos dados humanos que informarão a estrutura e os horários das dosagens do ensaio.

Se os estudos podem proceder diretamente para a Fase II ou devem começar na Fase I, é importante mencionar que o reaproveitamento de drogas é um curto-circuito do processo extensivo de desenvolvimento de medicamentos que deve ocorrer antes de qualquer ensaio na Fase I. Em uma avaliação do reaproveitamento de drogas *versus* o desenvolvimento inicial de medicamentos, um ciclo de vida de 10 a 17 anos para o desenvolvimento inicial se contrasta com um processo de 3 a 12 anos para as drogas reaproveitadas [26]. Um dos objetivos do projeto ReDO é reduzir ainda mais esse período de desenvolvimento.

Enquanto, para as empresas farmacêuticas, um ciclo de desenvolvimento reduzido tem consequências econômicas diretas em termos de custos reduzidos, também há outros possíveis benefícios em termos de redução de risco. Como já vimos, o número de drogas candidatas que exitosamente emergem do pipeline de produtos para o uso clínico é abaixo de 10% para a oncologia. Espera-se que, reaproveitando drogas pré-existentes com propriedades farmacológicas reconhecidas, o risco de insucesso possa ser drasticamente reduzido. No entanto, existem outros elementos de risco para as empresas farmacêuticas que buscam reaproveitar drogas relacionados ao direito de propriedade intelectual e patentes, e esse é um assunto a que retornaremos em outra seção deste artigo.

Outra grande vantagem do reaproveitamento também está relacionada à economia: o uso de drogas de baixo custo e/ou genéricas. Dados os longos períodos de desenvolvimento, altas taxas de desgaste e baixo número de produtos entregues com sucesso, as despesas para novas drogas oncológicas por paciente são muito altas, tipicamente na faixa de 5.000,00 a 10.000,00 dólares por mês ou 50.000,00 a 100.000,00 dólares por curso. Por exemplo, uma recente carta aberta de mais de 100 profissionais de LMC denunciou os custos de três terapias-alvos recentemente aprovadas (bosutinibe, ponatinibe e omacetaxina), com as despesas listadas para o ponatinibe a 138.000,00 dólares por ano, omacetaxina a 28.000,00 dólares por indução e 14.000,00 dólares por curso de manutenção e bosutinibe a cerca de 118.000,00 dólares por ano [28]. Os altos custos impõem dificuldades para os sistemas públicos de saúde em economias avançadas e são simplesmente inacessíveis para o vasto número de pacientes em países pobres e de renda média.

Em contraste, muitos dos medicamentos que estão sendo investigados para o reaproveitamento oncológico estão disponíveis como genéricos ou a baixo custo. Até mesmo quando tais drogas são usadas em protocolos de combinação com terapias padrões existentes, as despesas incrementais podem ser baixas. Embora apenas o valor não seja o único parâmetro que deve decidir quais terapias são adequadas para o cuidado do paciente, é um fator importante para os sistemas e planos de saúde e extremamente decisivo no desenvolvimento de políticas de saúde. Em qualquer cálculo de custo-utilidade, intervenções com drogas reaproveitadas com eficácia comprovada terão pontuações muito maiores do que intervenções com terapias-alvo mais caras. Portanto, é imperativo que estudos clínicos randomizados com medicamentos reaproveitados sejam realizados para comprovar a eficácia e, por sua vez, ajudar a reduzir o fardo financeiro nos sistemas de saúde sobrecarregados, principalmente em economias mais pobres.

Isso não quer dizer que não há possíveis desvantagens ao reaproveitamento de drogas. É possível que alguns medicamentos candidatos mostrem eficiência, mas apenas em uma dosagem muito mais elevada do que o registro original da droga, com problemas consequentes de toxicidade e eventos adversos (um assunto a que retornaremos na questão dos ensaios clínicos). As principais desvantagens estão relacionadas aos direitos de propriedade intelectual e incentivos econômicos, principalmente para drogas sem patente e genéricos – paradoxalmente, também uma possível vantagem do reaproveitamento.

Enquanto focamos a discussão dessa seção em problemas econômicos, não devemos perder de vista o objetivo fundamental do projeto: identificar novas intervenções que podem ser levadas ao uso clínico de forma relativamente rápida e que possam contribuir para melhoras significativas em pacientes de câncer, principalmente para os que já usaram todos os tratamentos padrões existentes e que têm um prognóstico desalentador. É essa classe de pacientes que participa com mais frequência de estudos clínicos mais precoces, normalmente os que estão focados na toxicidade e dosagem e, portanto, estão em maior risco de eventos adversos e qualidade de vida reduzida. O nosso ponto de vista é que tais pacientes devem receber a oportunidade de participar de ensaios clínicos de medicamentos reaproveitados para os quais nós já temos dados de toxicidade humana. Para esses pacientes, participar de um estudo com menor probabilidade de toxicidade e um risco mais controlável de eventos adversos e, conseqüentemente, um impacto negativo na qualidade de vida, pode ser uma opção mais atraente e humana.

Um paradigma diferente

Em muitos aspectos, o câncer tem sido visto historicamente como uma doença de células delinquentes, conduzidas por mutações genômicas para expressar um fenótipo caracterizado por proliferação rápida, metabolismo alterado e resistência aos controles de ciclos de células normais. Conseqüentemente, tentativas primitivas da descoberta de drogas para câncer focaram no desenvolvimento de quimioterapias antiproliferativas potentes [10, 25]. Experimentos iniciais com leucemia e linfoma levaram ao desenvolvimento de regimes de tratamento de alta dose e com multiagentes que causaram remissões bem-sucedidas em curto e longo prazos. Infelizmente, a experiência com tumores sólidos não foi tão positiva quanto essa, talvez devido à arquitetura mais complexa desse tipo de tumor comparada à doença hematológica. No processo de compreender melhor a razão da falta de êxito com as quimioterapias combinadas de alta dosagem, aprendemos mais sobre os problemas da resistência inata e adquirida, heterogeneidade genética e subpopulações clonais, neoangiogênese, hipóxia tumoral, evasão imunológica, metabolismo, vício oncogênico, entre outros. E ainda assim, a maior parte do foco do desenvolvimento de drogas oncológicas permanece nas células delinquentes, embora o entusiasmo recente em relação aos inibidores de checkpoint, uma imunoterapia direcionada, seja uma exceção [29].

Os regimes quimioterápicos multiagentes de alta dosagem (normalmente descritos como protocolos com densidade de dose máxima tolerada) requerem intervalos no tratamento para os pacientes se recuperarem dos efeitos adversos, particularmente mielossupressão. Embora essenciais para a sobrevivência e qualidade de vida do paciente, tais intervalos também auxiliam no desenvolvimento de resistência adquirida. Uma reação a isso foi o desenvolvimento da quimioterapia metronômica, em que quimioterápicos padrões são usados em baixas doses e sem intervalos no tratamento (ou com intervalos curtos). Os protocolos metronômicos normalmente usam drogas quimioterápicas em doses não citotóxicas e por períodos prolongados, e acredita-se que os efeitos terapêuticos ocorrem devido à ação antiangiogênica e imunomodulatória [30–34].

Paralelamente ao desenvolvimento da quimioterapia metronômica como opção clínica, também houve uma apreciação elevada da função do microambiente do tumor como parte integral do câncer [35]. Em vez de o câncer ser uma doença de células mutantes, ela tem sido vista com uma luz mais “ecológica” [36, 37], com populações de células heterogêneas dentro de um tumor estreitamente relacionadas com populações de células do estroma de diferentes tipos: fibroblastos, macrófagos, células endoteliais na vascularização do tumor, etc. Um foco clínico inicial dessa compreensão aperfeiçoada foi o desenvolvimento de tratamentos antiangiogênicos, tanto em termos de desenvolvimento de agentes-alvo como também no entendimento de que a própria quimioterapia metronômica agiu de maneira antiangiogênica e via modulação imune [38–40].

Tais mudanças paradigmáticas – a dosagem metronômica e a visão ecológica do câncer – receberão prioridade na nossa abordagem em relação à seleção de drogas para reaproveitamento. A intenção não é buscar novos agentes citotóxicos antiproliferativos que podem ser usados em doses máximas toleradas, mas analisar os medicamentos a partir do arsenal clínico existente que podem ser usados metronomicamente ou atingir o microambiente do tumor ou que podem ser usados para aumentar a eficácia clínica das terapias existentes de câncer. De forma específica, deve-se notar que essa ênfase na doença como um sistema adaptável e evolutivo também implica que nós não estamos buscando um remédio com propriedades altamente específicas ou um agente-alvo. Na verdade, existe uma lógica clara para procurar combinações de agentes – tanto drogas reaproveitadas como as oncológicas padrão – que, juntos, trabalham para atacar vários aspectos do tumor e o microambiente.

Nos casos mais simples, buscamos reaproveitar drogas para somar aos regimes e protocolos pré-existentes, já que eles aperfeiçoam a eficácia clínica, por exemplo, revertendo a resistência medicamentosa ou alterando um aspecto do microambiente de modo que a biodisponibilidade da droga quimioterápica seja melhorada e a toxicidade, reduzida. No entanto, também propomos que combinações de drogas reaproveitadas podem ter um efeito terapêutico significativo em si próprias e que essas combinações podem ser tão eficazes quanto (ou mais) alguns padrões de terapias, mas com menos toxicidade e custo.

O que o ReDO fará?

Análises de alto rendimento de medicamentos, modelagem *in silico* [em computadores] e outras técnicas estão identificando um número cada vez maior de compostos – novos e pré-existentes – com níveis de atividade anticâncer. Não há escassez de drogas candidatas para reaproveitamento. Na verdade, é o problema oposto que existe, e existem muitos medicamentos candidatos com alguma atividade potencial que justificam certo grau de investigação. No entanto, existem candidatos para os quais normalmente há um grau mais elevado de evidência – estudos *in vitro* e/ou *in vivo*, modelagem *in silico*, relatórios de casos isolados ou ensaios clínicos de fase inicial. Frequentemente, a evidência é dispersa, não sintetizada ou obscura.

Para progredir com o reaproveitamento de drogas e levá-las à clínica, alguns passos precisam ser tomados:

1. Drogas candidatas precisam ser filtradas e avaliadas e as mais promissoras terão que ser identificadas para passarem por uma investigação clínica mais aprofundada.
2. Os dados dessas drogas mais promissoras precisam ser revisados, resumidos e levados à atenção de investigadores clínicos e da comunidade oncológica mais ampla.
3. Devem-se desenvolver a identificação e a documentação de como esses medicamentos podem ser combinados com terapias existentes ou com outras drogas reaproveitadas para indicações específicas para câncer.
4. Deve haver um trabalho junto com investigadores para desenvolver estudos clínicos que forneçam evidências positivas e negativas de eficácia.
5. Devemos sugerir áreas onde mais trabalhos pré-clínicos são necessários para esclarecer melhor os mecanismos de ação, evidência de sinergia para combinações ou buscar dados adicionais para priorizar tais agentes ou combinações com alta probabilidade de eficiência clínica.

O projeto ReDO tem como objetivo realizar esses passos e trabalhar com médicos para tornar tais estudos uma realidade. Portanto, o resultado do projeto será uma série de artigos focados em drogas candidatas específicas, o que justificará estudos clínicos específicos revisando e resumindo dados existentes e formulando amostras de combinações e protocolos para o tratamento de vários tipos de câncer.

Uma boa parte dos atuais trabalhos sobre reaproveitamento de drogas em oncologia foca em agentes únicos ou em tipos específicos de câncer. Em contraste, o ReDO focará em uma variedade de agentes e em muitas indicações diferentes da doença, examinando evidências não apenas da eficácia como agentes únicos, mas buscando evidências para combinações de drogas nessas indicações. Tais combinações podem incluir vários medicamentos reaproveitados trabalhando juntos, assim como terapias existentes. Além disso, o âmbito do projeto se estende para além do aspecto clinicamente puro e envolve problemas sociais e políticos mais amplos, que impactam o sucesso do reaproveitamento.

Características de drogas candidatas

Os medicamentos que selecionamos como mais promissores compartilham várias características em comum, a saber:

- Trata-se de drogas bem reconhecidas, com muitos anos de uso clínico amplo, em vez de agentes mais novos introduzidos ao uso clínico recentemente para indicações não oncológicas. Frequentemente, elas estão disponíveis como genéricos, mas essa não é uma consideração básica.
- O perfil toxicológico é bom, com baixa toxicidade mesmo com dosagem crônica. O uso de protocolos metronômicos é visto como uma vantagem, embora nenhuma droga seja eliminada se não puder ser usada desse modo.
- Existe um mecanismo de ação viável. A droga não precisa ser diretamente citotóxica. Os candidatos devem ter mecanismos de ação putativos que são antiangiogênicos, inibem vias específicas ou atingem aspectos do microambiente do tumor.
- Fortes evidências: *in vitro*, *in vivo* e dados humanos (epidemiológicos, relatórios de casos publicados, ensaios clínicos). Os dados humanos recebem pontuações significativamente mais altas do que um trabalho *in vivo* ou *in vitro*; resultados modelos de ratos singênicos e ortotópicos com maior peso em trabalhos pré-clínicos.
- Existe evidência da eficácia na dosagem fisiológica. Há muitos medicamentos com os quais o trabalho pré-clínico mostra eficácia, mas em doses ou em forma de administração não alcançáveis em pacientes ou acessíveis apenas em doses com toxicidade significativa.

As primeiras seis drogas que serão investigadas pelo projeto ReDO estão listadas na [Tabela 1](#). Elas foram selecionadas com base nos critérios acima de uma lista de mais de sessenta medicamentos candidatos não oncológicos com evidência recente de atividade anticancerígena. Outros candidatos da nossa lista incluem: EPA/DHA, PUFA, losartan/BRA, cloroquina/hidroxicloroquina, estatinas, propranolol/betabloqueadores, omeprazol/IBP e polissacarídeo K (PSK).

Deve-se destacar que a lista não inclui algumas drogas não oncológicas que têm atraído atenção crescente da comunidade médica, como o medicamento antidiabético metformina ou aspirina. A metformina tem se tornado um objeto significativo de pesquisa clínica oncológica nos anos mais recentes, em parte devido à forte evidência epidemiológica de que o medicamento reduz o risco de câncer em pacientes com diabetes do tipo II [41], o que também estimulou exploração pré-clínica e clínica significativas [42–44]. Tal nível de interesse progrediu do laboratório para a cabeceira, e agora existem mais de cinquenta ensaios investigando o uso de metformina no tratamento e na prevenção de câncer. Sendo assim, fica claro que o reaproveitamento da metformina como agente anticancerígeno já está mais dominante e não é necessário priorizá-la nesse aspecto.

A aspirina também não foi listada, apesar de níveis significantes de interesse nas propriedades anticancerígenas que o medicamento possui. Embora haja certas evidências de que a aspirina tenha influência no tratamento pós-diagnóstico de câncer [45, 46], a atenção tem sido voltada para o uso profilático do medicamento, incluindo para pacientes de alto risco devido à Síndrome de Lynch [47] ou de incidência anterior de câncer colorretal [48]. E, semelhantemente à metformina, existe uma grande variedade de atividade pré-clínica e clínica relacionando aspirina com câncer, de modo que há pouco que o nosso projeto possa somar ao debate, diferentemente da situação com drogas menos investigadas, como mebendazol, nitroglicerina ou cimetidina.

O que atrapalha o início dos ensaios clínicos?

Embora o foco do projeto ReDO seja fornecer aos médicos dados relevantes translacionalmente, também temos consciência de que existem muitos fatores humanos, institucionais e econômicos em jogo. Em alguns aspectos, capturar o interesse e a imaginação dos médicos é a parte mais fácil desse projeto. Mais complicados são os fatores institucionais e econômicos.

A maioria dos ensaios clínicos em todas as áreas da medicina é patrocinada por empresas farmacêuticas, que buscam um retorno os investimentos feitos no desenvolvimento do medicamento sendo testado. No caso de drogas reaproveitadas, que normalmente são genéricas ou que estão no fim do ciclo da patente, os incentivos financeiros para os testes não existem. No entanto, sem a evidência dos estudos clínicos, especificamente os randomizados e controlados, os possíveis benefícios econômicos e médicos resultantes da adoção desses medicamentos de baixo custo reaproveitados não serão alcançados. A sociedade como um todo perde com esse impasse.

Em curto prazo, existem várias coisas que podemos fazer para melhorar a situação. Por exemplo, estudos clínicos menores são mais fáceis de organizar, mais baratos para administrar e podem proceder mais rapidamente. A desvantagem é o número menor de pacientes, menores níveis de poder estatístico e problemas com amostras de pacientes (especificamente, casos graves de cânceres raros). No entanto, esses ensaios menores podem somar ao peso das evidências a favor das drogas reaproveitadas (presumindo resultados positivos). Também há espaço para o setor não lucrativo, especificamente organizações e sistemas de saúde financiados pelo governo, para investir financeiramente nos estudos clínicos na ausência do envolvimento de empresas farmacêuticas.

Uma das organizações envolvidas no projeto ReDO, a organização belga sem fins lucrativos The Anticancer Fund, já está financiando alguns ensaios. Exemplos incluem o estudo do Ketorolac em Cirurgia de Câncer de Mama (NCT01806259), um estudo da nitroglicerina em câncer de pulmão de células não pequenas (NCT01210378) e o do Fluvabrex (NCT02115074), investigando a combinação de fluvastatina e celecoxibe em crianças com glioma refratário de vias ópticas. No entanto, existe um espaço considerável para muito mais ensaios ocorrerem, e dados os possíveis benefícios econômicos para os sistemas de saúde sobrecarregados, é de interesse desses sistemas investir na comprovação da eficácia de terapias de baixo custo. Existem, é claro, benefícios sociais e econômicos indiretos, de modo que tratamentos com menor peso na morbidade implicam em menos despesas à sociedade, além de oferecer melhor qualidade de vida aos pacientes e famílias.

Tabela 1. Os seis primeiros medicamentos a serem avaliados pelo projeto ReDO

Medicamento	Tipo	Indicação existente	Disponibilidade
Mebendazol	Anti-helmíntico	Infecções por nematóides	Genérico
Nitroglicerina	Vasodilatador	Angina	Genérico
Cimetidina	Antagonista do receptor H ₂	Úlcera péptica	Genérico
Clarithromicina	Antibiótico	Infecção no trato respiratório	Genérico
Diclofenac	AINE	Alívio de dor	Genérico
Itraconazol	Antifúngico	Antifúngico de amplo espectro	Genérico

Em longo prazo, talvez exista uma necessidade de desenvolver novos modelos de direitos de propriedade intelectual e/ou esquemas de incentivo para que esses medicamentos possam ser testados nos estudos com o envolvimento de empresas farmacêuticas, seguradoras de saúde, organizações sem fins lucrativos e grupos de interesse de pacientes.

Um blog recente do periódico Health Affairs [49] explicou que, da mesma forma que a sociedade reconheceu o problema de incentivo no âmbito do desenvolvimento de medicamentos para doenças órfãs – com a adoção abrangente da legislação de “medicamento órfão” no mundo inteiro –, também há problemas de incentivo em relação ao reaproveitamento de drogas existentes em terapias oncológicas. Órfãos financeiros incluem medicamentos ou terapias para os quais existe pouca ou nenhuma proteção de patente, ou seja, a maior parte das drogas que vemos como candidatas para o reaproveitamento em oncologia. Portanto, há espaço para inovação, incluindo mudanças na legislação, para enfrentar a escassez de incentivos para que a sociedade possa colher os benefícios do reaproveitamento.

Fase II, fase III ou outra coisa?

Existe uma tendência em relação aos grandes estudos de Fase III na oncologia, incentivada pelas pequenas melhoras incrementais nas medidas de resultado (sobrevivência geral ou sem progressão) de alguns medicamentos novos. Tais melhoras necessitam de amostras maiores para alcançar poder suficiente [22, 50]. Da perspectiva de reaproveitamento de drogas, essa tendência é problemática devido à logística e aos custos envolvidos no desenvolvimento e gerenciamento de um grande estudo clínico de Fase III. Sem patrocínio significativo, as despesas com o tempo e funcionários para desenvolver e dirigir um ensaio randomizado e controlado, multicêntrico e de alta potência provavelmente estarão além dos recursos disponibilizados pelos pequenos grupos de médicos envolvidos na pesquisa.

Portanto, de um ponto de vista puramente prático, estudos menores parecem ser mais viáveis para drogas reaproveitadas. Tais estudos normalmente são designados de Fase II, que têm um status menor nos olhos de muitos médicos, embora sejam de alta qualidade, adequadamente randomizados e com resultados positivos nos desfechos clinicamente relevantes. Em vez de pensar em termos de estudos de Fase III, talvez precisemos pensar em termos de estudos de Fase II/III ou estudos clínicos “essenciais” no caso do reaproveitamento. Nesses casos, os resultados dos testes randomizados e controlados, com números menores de pacientes comparado ao que é comum em muitos ensaios de Fase III atuais, devem ter um nível de reconhecimento pela comunidade oncológica semelhante ao recebido pelos estudos financiados por grandes indústrias.

Isso tem sido reconhecido, em partes, pelo FDA dos Estados Unidos com a nova designação de “terapia inovadora”, um passo tomado explicitamente para agilizar a aprovação e a adoção clínica de novas terapias para condições sérias e de risco à vida [51]. Até então, reconhecimentos legislativos semelhantes à necessidade de acelerar a aprovação de medicamentos para tais condições não foram concedidos na União Europeia.

O interesse na fiabilidade em grandes estudos de Fase III não é simplesmente teórico. Há vários casos em que os estudos clínicos relataram resultados positivos com drogas reaproveitadas, e ainda assim, os resultados não levaram a nenhuma mudança na prática clínica. Por exemplo, já houve numerosos ensaios clínicos envolvendo o uso do antagonista do receptor de histamina do tipo 2, cimetidina no câncer colorretal [52], com uma recente avaliação de Cochrane concluindo que a “cimetidina parece conferir um benefício de sobrevivência quando dado como adjunto de cirurgia de ressecção curativa de cânceres colorretais” [53]. Contudo, os resultados desses vários testes não foram traduzidos em prática clínica. Conseqüentemente, o procedimento a que o tratamento com cimetidina foi comparado não representa mais os padrões de tratamento. Semelhantemente, um teste recente do agente antifúngico itraconazol em

CPCNP precisou ser finalizado precocemente, apesar dos resultados positivos, devido à mudança no padrão de tratamento durante o recrutamento [54]. Em ambos os casos, é improvável que os estudos financiados por indústrias teriam sofrido os mesmos efeitos.

Além do financiamento, as empresas farmacêuticas fornecem um conjunto de porta-vozes para os medicamentos que elas desenvolvem em parceria com médicos e estudiosos. Elas garantem que resultados positivos criem certo dinamismo e guiam o processo em direção à uma finalização bem-sucedida, licenciamento do medicamento e incorporação eventual à prática clínica. Existe uma escassez enorme de porta-vozes e defensores das drogas reaproveitadas.

Por exemplo, dados de um ensaio feito em CPCNP com nitroglicerina [55] e em câncer colorretal com cimetidina [53] parecem oferecer evidências suficientes de um efeito grande em doenças graves. No entanto, sem o estímulo e o financiamento de um patrocinador – normalmente uma empresa farmacêutica – não há impulsionamento para aprovação oficial, autorização de mercado ou inclusão em diretrizes oficiais. Mesmo quando as evidências alcançam o maior nível possível, a ausência da aprovação oficial significa que os resultados são ignorados em detrimento dos pacientes de câncer e da saúde pública em geral. O que poderia ser chamado de resultados de testes de “inovação da prática”, na verdade, não mudam as práticas sozinhas.

A aspirina é o exemplo protípico de tal problema. Em 2003, Sandler et al. relataram a finalização precoce de um estudo randomizado placebo-controlado de aspirina depois do limite de eficácia ter sido ultrapassado na análise preliminar [48]. Em tal estudo, os pacientes curativamente tratados para câncer colorretal tinham substancialmente menos adenomas colorretais novos se estivessem tomando aspirina. Evidências positivas adicionais foram coletadas desde esse relatório [56], mas a aspirina não é mencionada nas diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2014 e é brevemente discutida das diretrizes do *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2013, mas relacionada à evidência menos clinicamente relevante das descobertas moleculares recentes no cenário adjuvante [57].

Uso off-label?

Por fim, reconhecemos também que os dados que tornamos disponíveis como parte do projeto ReDO fornecerão aos médicos tratando pacientes com cânceres em estágios avançados possibilidades adicionais para explorar em um cenário off-label e sem testes. A prática do uso *off-label* [utilização para outros fins que não os originalmente indicados no rótulo] de medicamentos em oncologia varia de acordo com o quadro jurídico, ambiente institucional e normas culturais. No Reino Unido, a Lei de Inovação Médica, caso seja decretada, terá impacto na prevalência dessa prática. Outros fatores que podem influenciar o grau de uso off-label de medicamentos na oncologia incluem o uso de sistemas de apoio de decisão médica e os procedimentos do cuidador vinculados à saída das delimitações programadas, particularmente no contexto de um sistema de reembolso de capitação.

Além de potencialmente beneficiar o paciente de forma direta, o uso off-label de drogas reaproveitadas fornece dados importantes e clinicamente relevantes na forma de relatório de casos bem documentados, alguns dos quais compõem as evidências que usamos no projeto ReDO. Médicos exerceram uma função importante em identificar e investigar medicamentos reaproveitados, mas o conceito de “descoberta de campo” geralmente é subestimado [58].

Adicionalmente, existe espaço para realizar muito mais com tais experiências através da coleta e compartilhamento de dados. Por exemplo, a organização sem fins lucrativos dos EUA GlobalCures, que faz parte do projeto ReDO, iniciou um programa chamado SHARE explicitamente para coletar essas informações clínicas.

Conclusão

Este artigo definiu vários problemas com o desenvolvimento atual de drogas oncológicas, pressões econômicas impostas nos sistemas de saúde devido aos custos elevados de novos tratamentos de câncer e a crescente incidência da doença, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. O reaproveitamento de medicamentos de agentes não oncológicos já existentes, particularmente drogas genéricas e de baixo custo com perfis de toxicidade conhecidos, tem sido proposto como uma estratégia para abordar tais problemas. Embora existam muitas vantagens do reaproveitamento, que foram definidas acima, devemos focar em conduzir uma observação conclusiva sobre benefício final que estamos buscando.

Os autores deste artigo são um grupo diverso de pesquisadores, médicos e porta-vozes de pacientes, todos trabalhando no setor sem fins lucrativos. Buscamos novos tratamentos que satisfaçam as necessidades dos pacientes existentes no menor período possível e com valores acessíveis em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Acima de tudo, buscamos tratamentos que são, no mínimo, tão eficazes quanto os padrões de tratamento já existentes, incluindo as terapias-alvo mais recentes que estão emergindo na prática clínica, mas com menos toxicidade e oferecendo melhor qualidade de vida aos pacientes. Existem muitos desafios a serem superados

para tornar o reaproveitamento de drogas uma realidade, mas talvez o primeiro deles seja convencer médicos e pacientes de que existem medicamentos antigos, que já estão no armário do farmacêutico, que podem fornecer algum valor aos pacientes de câncer no combate à doença. Esperamos que este artigo e aqueles que o acompanham e focam em medicamentos individuais possam fornecer a lógica científica e a evidência necessárias para isso.

Contribuições do autor

Autor principal: Pan Pantziarka. Co-autores: Gauthier Bouche, Lydie Meheus, Vidula Sukhatme e Vikas P. Sukhatme. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Conflitos de interesse

Todos os autores são associados a organizações sem fins lucrativos que têm como objetivo reaproveitar drogas para tratamentos oncológicos. Vikas P. Sukhatme também faz parte do Conselho Consultivo Científico e é consultor da Berg Pharma e Mitra Biotech. Os outros autores não possuem nenhum conflito de interesse a declarar.

Referências

1. Scannell JW *et al* **Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency** *Nat Rev Drug Discov* **11**(3) pp 191–200 PMID: [22378269](#)
2. Pammolli F, Magazzini L and Riccaboni M (2011) **The productivity crisis in pharmaceutical R&D** *Nat Rev Drug Discov* **10**(6) pp 428–38 DOI: [10.1038/nrd3405](#) PMID: [21629293](#)
3. Elebring T, Gill A and Plowright AT (2012) **What is the most important approach in current drug discovery: doing the right things or doing things right?** *Drug Discov Today* **17**(21–22) pp 1166–9 DOI: [10.1016/j.drudis.2012.04.009](#) PMID: [22569181](#)
4. Paul SM *et al* (2010) **How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge** *Nat Rev Drug Discov* **9**(3) pp 203–14 PMID: [20168317](#)
5. Hay M *et al* (2014) **Clinical development success rates for investigational drugs** *Nat Biotechnol* **32**(1) pp 40–51 DOI: [10.1038/nbt.2786](#) PMID: [24406927](#)
6. Kaitin KI and DiMasi J a (2011) **Pharmaceutical innovation in the 21st century: new drug approvals in the first decade, 2000–2009** *Clin Pharmacol Therapeutics* **89**(2) pp 183–8 DOI: [10.1038/clpt.2010.286](#)
7. Bray F *et al* (2012) **Global cancer transitions according to the human development index (2008–2030): a population-based study** *Lancet Oncol* **13**(8) pp 790–801 DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70211-5](#) PMID: [22658655](#)
8. Jemal A, Center MM, DeSantis C and Ward EM (2010) **Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **19**(8) pp 1893–907 DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-10-0437](#) PMID: [20647400](#)
9. Vineis P and Wild CP (2014) **Global cancer patterns: causes and prevention** *Lancet* **383**(9916) pp 549–57 DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62224-2](#)
10. Crawford S (June 25 2013) **Is it time for a new paradigm for systemic cancer treatment? Lessons from a century of cancer chemotherapy** *Front Pharmacol*, **4** p. 68 DOI: [10.3389/fphar.2013.00068](#) PMID: [23805101](#) PMCID: [3691519](#)
11. Fojo T and Parkinson DR (2010) **Biologically targeted cancer therapy and marginal benefits: are we making too much of too little or are we achieving too little by giving too much?** *Clin Cancer Res* **16**(24) pp 5972–80 DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-10-1277](#) PMID: [21169250](#)
12. Huang M *et al* (2014) **Molecularly targeted cancer therapy: some lessons from the past decade** *Trends Pharmacological Sci* **35**(1) pp 41–50 DOI: [10.1016/j.tips.2013.11.004](#)
13. Gerlinger M *et al* (2012) **Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing** *New Eng J Med* **366**(10) pp 883–92 DOI: [10.1056/NEJMoa1113205](#) PMID: [22397650](#)
14. Fisher R, Puzstai L and Swanton C (2013) **Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics** *Br J Cancer* **108**(3) pp 479–85 DOI: [10.1038/bjc.2012.581](#) PMID: [23299535](#) PMCID: [3593543](#)
15. Gerlinger M and Swanton C (2010) **How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine** *British J Cancer* **103**(8) pp 1139–43 DOI: [10.1038/sj.bjc.6605912](#)

16. Gillies RJ, Verduzco D and Gatenby R a (2012) **Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work** *Nat Rev Cancer* **12**(7) pp 487–493 DOI: [10.1038/nrc3298](https://doi.org/10.1038/nrc3298) PMID: [22695393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695393/)
17. Epstein RJ (2013) **The Unpluggable in Pursuit of the Undruggable: Tackling the Dark Matter of the Cancer Therapeutics Universe** *Front Oncol*, **12** (3) pp 304
18. André F *et al* (2014) **Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER)** *Lancet Oncol* **15**(3) pp 267–74 DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70611-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70611-9) PMID: [24508104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508104/)
19. Li F, Zhao C and Wang L (2014) **Molecular-targeted agents combination therapy for cancer: developments and potentials** *Int J Cancer* **134**(6) pp 1257–69 DOI: [10.1002/ijc.28261](https://doi.org/10.1002/ijc.28261)
20. Vera-Badillo FE *et al* (2013) **Benefit and harms of new anti-cancer drugs** *Curr Oncol Rep* **15**(3), pp. 270–5 DOI: [10.1007/s11912-013-0303-y](https://doi.org/10.1007/s11912-013-0303-y) PMID: [23435854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435854/)
21. Li X *et al* (2013) **Incidence and risk of treatment-related mortality with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 21 randomized controlled trials** *PloS One* **8**(11), p e81897 DOI: [10.1371/journal.pone.0081897](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081897) PMID: [24312376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24312376/) PMCID: [3842967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3842967/)
22. Sacher AG, Le LW and Leighl NB (2014) **Shifting Patterns in the Interpretation of Phase III Clinical Trial Outcomes in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Bar Is Dropping** *J Clin Oncol* **32**(14)pp 1407–11 DOI: [10.1200/JCO.2013.52.7804](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.7804) PMID: [24590634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590634/)
23. Amit L *et al* (2013) **The impact of Bevacizumab (Avastin) on survival in metastatic solid tumors—a meta-analysis and systematic review** *PloS One* **8**(1) pp e51780 DOI: [10.1371/journal.pone.0051780](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051780) PMID: [23349675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349675/) PMCID: [3551962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3551962/)
24. Niraula S *et al* (2012) **The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs** *J Clini Oncol* **30**(24) pp 3012–9 DOI: [10.1200/JCO.2011.40.3824](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3824)
25. Chabner BA and Roberts TG (2005) **Timeline: Chemotherapy and the war on cancer** *Nat Rev Cancer* **5**(1) pp 65–72 DOI: [10.1038/nrc1529](https://doi.org/10.1038/nrc1529) PMID: [15630416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15630416/)
26. Ashburn TT and Thor KB (2004) **Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs** *Nature Rev Drug Discov* **3**(8) pp 673–83 DOI: [10.1038/nrd1468](https://doi.org/10.1038/nrd1468)
27. Ghofrani HA, Osterloh IH and Grimminger F (2006) **Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond** *Nat Rev Drug Discov* **5**(8) pp 689–702 DOI: [10.1038/nrd2030](https://doi.org/10.1038/nrd2030) PMID: [16883306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16883306/)
28. Anon (2013) **The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts** *Blood* **121**(22) pp 4439–42 DOI: [10.1182/blood-2013-03-490003](https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-490003)
29. Aranda F *et al* (2014) **Trial Watch: Immunostimulatory monoclonal antibodies in cancer therapy** *Oncoimmunology* **3**(1) pp e27297 DOI: [10.4161/onci.27297](https://doi.org/10.4161/onci.27297) PMID: [24701370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24701370/) PMCID: [3961485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3961485/)
30. Nars MS and Kaneno R (2013) **Immunomodulatory effects of low dose chemotherapy and perspectives of its combination with immunotherapy** *Intl J Cancer* **132**(11) pp 2471–8 DOI: [10.1002/ijc.27801](https://doi.org/10.1002/ijc.27801)
31. Pasquier E *et al* (2011) **Moving forward with metronomic chemotherapy: meeting report of the 2nd International Workshop on Metronomic and Anti-Angiogenic Chemotherapy in Paediatric Oncology** *Transl Oncol* **4**(4) pp 203–11 DOI: [10.1593/tlo.11124](https://doi.org/10.1593/tlo.11124) PMID: [21804915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21804915/) PMCID: [3140007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3140007/)
32. Lien K *et al* (2013) **Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis** *Eur J Cancer* **49**(16) pp 3387–95 DOI: [10.1016/j.ejca.2013.06.038](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.038) PMID: [23880474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23880474/)

33. Scharovsky OG, Mainetti LE and Rozados VR (2009) **Metronomic chemotherapy: changing the paradigm that more is better** *Curr Oncology* **16**(2) pp 7–15.
34. Drevs J *et al* (2004) **Antiangiogenic potency of various chemotherapeutic drugs for metronomic chemotherapy** *Anticancer Res* **24**(3a) pp 1759–63 PMID: [15274352](#)
35. Quail DF and Joyce J a (2013) **Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis** *Nat Med* **19**(11) pp 1423–37 DOI: [10.1038/nm.3394](#) PMID: [24202395](#) PMCID: [3954707](#)
36. Kareva I (2011) **What can ecology teach us about cancer?** *Transl Oncol* **4**(5) pp 266–70 DOI: [10.1593/tlo.11154](#) PMID: [21966543](#) PMCID: [3162301](#)
37. Pienta KJ, McGregor N, Axelrod R and Axelrod DE (2008) **Ecological therapy for cancer: defining tumors using an ecosystem paradigm suggests new opportunities for novel cancer treatments** *Transl Oncol* **1**(4) pp 158–64. DOI: [10.1593/tlo.08178](#) PMID: [19043526](#) PMCID: [2582164](#)
38. Hahnfeldt P, Folkman J and Hlatky L (2003) **Minimizing long-term tumor burden: the logic for metronomic chemotherapeutic dosing and its antiangiogenic basis** *J Theoretical Biol* **220**(4) pp 545–54. DOI: [10.1006/jtbi.2003.3162](#)
39. Abdollahi A and Folkman J (2010) **Evading tumor evasion: current concepts and perspectives of anti-angiogenic cancer therapy** *Drug Resist Updat* **13**(1-2) pp 16–28 DOI: [10.1016/j.drug.2009.12.001](#) PMID: [20061178](#)
40. Pasquier E, Kavallaris M and André N (2010) **Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions** *Nat Rev Clin Oncol* **7**(8) pp 455–65 DOI: [10.1038/nrclinonc.2010.82](#) PMID: [20531380](#)
41. Yin M, Zhou J, Gorak EJ and Quddus F (2013) **Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis** *Oncologist* **18**(12) pp 1248–55 DOI: [10.1634/theoncologist.2013-0111](#) PMID: [24258613](#) PMCID: [3868417](#)
42. Gallagher EJ and LeRoith D (2011) **Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation** *Ann N Y Acad Sci* **1243** pp 54–68. DOI: [10.1111/j.1749-6632.2011.06285.x](#)
43. Pierotti MA *et al* (2013) **Targeting metabolism for cancer treatment and prevention: metformin, an old drug with multi-faceted effects** *Oncogene* **32**(12) pp 1475–87. DOI: [10.1038/onc.2012.181](#)
44. Dowling RJO *et al* (2012) **Metformin in cancer: translational challenges** *J Mol Endocrinol* **48**(3) pp R31–43. DOI: [10.1530/JME-12-0007](#) PMID: [22355097](#)
45. Phillips I *et al* (2013) **Aspirin as a treatment for cancer** *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **25**(6) pp 333–5 DOI: [10.1016/j.clon.2013.03.001](#)
46. Bastiaannet E *et al* (2012) **Use of Aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients** *Br J Cancer* **106**(9) pp 1564–70 DOI: [10.1038/bjc.2012.101](#) PMID: [22454078](#) PMCID: [3341868](#)
47. Burn J *et al* (2011) **Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial** *Lancet* **378**(9809) pp 2081–7 DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61049-0](#) PMID: [22036019](#) PMCID: [3243929](#)
48. Sandler RS *et al* (2003) **A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer** *The N Engl J Med* **348**(10) pp 883–90 DOI: [10.1056/NEJMoa021633](#)
49. Sukhatme VP *et al* (2014) **Financial Orphan Therapies Looking For Adoption**, *Health Affairs*. [online] Available from: <http://healthaf-fairs.org/blog/2014/03/06/financial-orphan-therapies-looking-for-adoption/> (Accessed 27 March 2014)
50. Sobrero A and Bruzzi P (2009) **Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval** *Journal Clinical Oncol* **27**(35) pp 5868–73 DOI: [10.1200/JCO.2009.22.4162](#)

51. Sherman RE *et al* (2013) **Expediting drug development—the FDA’s new “breakthrough therapy” designation** *N Engl J Med* **369**(20) pp 1877–80. DOI: [10.1056/NEJMp1311439](https://doi.org/10.1056/NEJMp1311439) PMID: [24224621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24224621/)
52. Kubecova M *et al* (2011) **Cimetidine: an anticancer drug?** *Europ J Pharm Sci* **42**(5) pp 439–44 DOI: [10.1016/j.ejps.2011.02.004](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.02.004)
53. Deva S and Jameson M (2012) **Histamine type 2 receptor antagonists as adjuvant treatment for resected colorectal cancer** *The Cochrane Database Syst Rev* **8** pp CD007814
54. Rudin CM *et al* (2013) **Phase 2 study of pemetrexed and itraconazole as second-line therapy for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer** *J Thorac Oncol* **8**(5) pp 619–23
55. Yasuda H *et al* (2006) **Randomized phase II trial comparing nitroglycerin plus vinorelbine and cisplatin with vinorelbine and cisplatin alone in previously untreated stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer** *J Clin Oncol* **24**(4) pp 688–94 DOI: [10.1200/JCO.2005.04.0436](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.0436) PMID: [16446342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16446342/)
56. Cole BF *et al* (2009) **Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials** *J Natl Cancer Inst* **101**(4) pp 256–66 DOI: [10.1093/jnci/djn485](https://doi.org/10.1093/jnci/djn485) PMID: [19211452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211452/)
57. Labianca R *et al* (2013) **Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up** *Ann Oncol* **24**(Suppl 6) pp vi64–72 DOI: [10.1093/annonc/mdt354](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt354) PMID: [24078664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24078664/)
58. Demonaco HJ, Ali A and Hippel E Von (2006) **The major role of clinicians in the discovery of off-label drug therapies** *Pharmacotherapy*, **26**(3) pp 323–32 DOI: [10.1592/phco.26.3.323](https://doi.org/10.1592/phco.26.3.323) PMID: [16503712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16503712/)