

# **Boletim FÁrmacos: *Ensaaios clínicos***

*Boletim eletrônico para promover  
acesso e uso apropriado de medicamentos*  
<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>



**SALUD  
Y FÁRMACOS**

**Volume 25, Edição 2, Maio de 2022**



**Boletim Fármacos** é um boletim eletrônico da **organização Salud y Fármacos** que é publicado quatro vezes por ano: no último dia de cada um dos meses de: fevereiro, maio, agosto e novembro.

#### Editores

Núria Homedes Beguer, EUA  
Antonio Ugalde, EUA

#### Conselheiros de Ética

Claudio Lorenzo, Brasil  
Jan Helge Solbakk, Noruega  
Jaime Escobar, Colômbia

#### Assessores de Ensaio Clínicos

Juan Erviti, Espanha  
Gianni Tognoni, Itália  
Emma Verástegui, México  
Claude Verges, Panamá

#### Assessor de Publicidade e Promoção

Adriane Fugh-Berman

#### Correspondentes

Rafaela Sierra, América Central  
StevenOrozco Arcila, Colômbia  
Raquel Abrantes, Brasil

#### Webmaster

People Walking

#### Equipe de Tradutores

Núria Homedes, EUA  
Enrique Muñoz Soler, Espanha  
Antonio Ugalde, EUA  
María Cristina Latorre  
Andrea Carolina Reyes Rojas

#### Editores Associados

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil  
Albin Chaves, Costa Rica  
Hernán Collado, Costa Rica  
Francisco Debesa García, Cuba  
Anahí Dresser, México  
José Humberto Duque, Colômbia  
Albert Figueras, Espanha  
Sergio Gonorazky, Argentina  
Alejandro Goyret, Uruguai  
Eduardo Hernández, México  
Luis Justo, Argentina  
Óscar Lanza, Bolívia  
René Leyva, México  
Duilio Fuentes, Peru  
Benito Marchand, Equador  
Gabriela Minaya, Peru  
Bruno Schlemper Junior, Brasil  
Xavier Seuba, Espanha  
Federico Tobar, Panamá  
Francisco Rossi, Colômbia

**Boletim Fármacos** solicita comunicações, notícias e artigos de pesquisa sobre qualquer tema relacionado ao acesso e uso de medicamentos; incluindo farmacovigilância; política de medicamentos; ensaios clínicos; ética e medicamentos; dispensação e farmácia; comportamento da indústria; boas práticas e práticas questionáveis no uso e promoção de medicamentos. Também publica notícias sobre congressos e workshops que serão ou já foram realizados sobre o uso adequado de medicamentos. O **Boletim Fármacos** inclui uma seção que apresenta resumos de artigos publicados sobre estes tópicos e uma seção bibliográfica de livros.

Os materiais enviados para publicação em um dos números devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, de preferência em formato Word ou RTF, para Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para resenhas de livros envie uma cópia para Antonio Ugalde, 1808 Gelnclyff Dr Austin Tx 78704, EUA Telefone: (202) 9999 079

# Índice

*Boletim Farmacêutico: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

---

## Notícias sobre a Covid-19

---

O panorama dos ensaios clínicos sobre Covid-19 na América Latina e no Caribe: avaliação e desafios Carracedo S, Palmero A, Neil M, Hasan-Granier A, Saenz C, Reveiz L	1
Ensaio para vacina contra a Covid-19 em pediatria Salud y Fármacos	1
Estudos antiéticos de ivermectina para a Covid-19 Meyerowitz-Katz G, Wieten S, Medina Arellano M d J, Yamey G.	2
Experiências com Ivermectin na prisão do Arkansas lembram abusos médicos históricos de minorias encarceradas Maya Yang	4
Pfizer se recusa a compartilhar a Paxlovid com a DNDi Salud y Fármacos	5
Especialistas ponderam após processar a FDA por acesso aos dados do teste da Pfizer Maryanne Demasi, 20 de dezembro de 2021	6
Ensaio clínico comparativo: um problema ético Rev Prescrire 2020; 40 (445): 852	8
Estudos da plataforma e Covid-19 Salud y Fármacos	
A pandemia tem estimulado o interesse global em melhorar a implementação de ensaios clínicos. Salud y Fármacos	

---

## Globalização e Ensaios Clínicos

---

Cinco áreas terapêuticas respondem por 63% dos ensaios clínicos na Espanha Andrea Pérez	10
--	----

---

## Ensaios clínicos e ética

---

A corrupção financeira e científica generalizada dos ensaios de drogas psiquiátricas Whitaker R, Gøtzsche PC.	11
Obrigações pós-pesquisa para com a comunidade. Princípios bioéticos declarados, mas não exercidos ou reclamados. Sergio Eduardo Gonorazky	12
Centros de pesquisa hospitalares e a indústria farmacêutica: estudo de caso Salud y Fármacos	12
Os polêmicos experimentos da J&J em prisões provocam o ressurgimento de processos judiciais sobre talco para bebês Jeff Feeley	13
Vacina contra HPV - feridas e enganadas em ensaios clínicos Ciência e Saúde Natural, 12 de abril de 2022	14
Sentenciam Daniel Tejada a 30 meses de prisão e pagamento de multa Salud y Fármacos	14

---

## Comitês de Ética em Pesquisa

---

Desafios e práticas que surgem durante emergências de saúde pública: Uma pesquisa qualitativa sobre comitês de ética Ekmekci PE, Güner MD, Buruk B, Güneş B, Arda B, Görkey Ş.	15
Operação dos Comitês de Ética em Pesquisa na Colômbia, Costa Rica, Guatemala e México: Projeto Mesoamericano Ángeles-Llerenas A, Thrasher JF, Domínguez-Esponda R, López-Ridaura R, Macklin R	16

---

**Políticas, Regulamentação, Registro e Divulgação de Resultados**

---

A FDA adverte que os critérios de inclusão devem ser seguidos Salud y Fármacos	17
As empresas farmacêuticas ocultaram os estudos fracassados de medicamentos para TDAH? Ashley Bobak	17
Canadá. Preocupações comerciais podem influenciar se os resultados dos ensaios clínicos são relatados, diz estudo Therapeutics Initiative, 21 de março de 2022	19
Divulgação de informações sobre ensaios nos EUA, UE e Reino Unido. Evidência apresentada ao Parlamento britânico pela Cochrane, Transparency International Global Health Programme y TranspariMED (RRE0024), janeiro de 2022	20
Atrasos significativos na publicação de dados clínicos pela Agência Europeia de Medicamentos - um estudo de coorte transversal. Paludan-Müller AS, Maclean-Nyegaard IR, Munkholm K.	22
Especialistas em saúde pedem que os dados dos ensaios clínicos não sejam apagados nas avaliações tecnológicas Elisabeth Mahase	23
Descontinuação antecipada, relatório de resultados e publicação de ensaios clínicos pediátricos Brewster R, Wong M, Magnani CJ et al.	23
Entrada em vigor do novo regulamento de ensaios clínicos da União Europeia Salud y Fármacos	24
Extensão da diretriz sobre o plano de análise estatística para ensaios clínicos em fase inicial Homer V, Yap C, Bond S, Holmes J, Stocken D, Walker K et al.	26
Espanha: Empresas farmacêuticas elaboram o primeiro código que regulamentar o tratamento de dados de pacientes em ensaios clínicos Andrea Muñoz	26
O setor privado se beneficiará da pesquisa sem fins lucrativos na Itália. Salud y Fármacos	27
As diretrizes de ensaios clínicos da FDA compartilham as metas da Administração Biden para avançar no desenvolvimento de tratamentos para o câncer. FDA, 1 de março de 2022	28
Desenvolvimento de medicamentos com foco no paciente: A FDA finaliza a orientação sobre a identificação do que é importante para os pacientes Joanne S. Eglavitch	29
Orientação da FDA sobre o uso da tecnologia digital em ensaios clínicos Salud y Fármacos	30

---

**Recrutamento, Consentimento Livre e Esclarecido e Perspectivas do Paciente**

---

Enfrentando os novos desafios dos processos de consentimento livre e esclarecido no contexto da pesquisa translacional: o caso do consórcio CARPEM. Jacquier E, Laurent-Puig P, Badoual C, Burgun A, Mamzer MF. Incertezas sobre o uso futuro dos dados dos participantes do estudo Medical Ethics Advisor, abril de 2022	31
--	----

---

**Gerenciamento de Ensaios Clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de Interesses**

---

Os estudos de biologia oncológica podem reproduzir os resultados? Salud y Fármacos	35
Declarações de conflito de interesses em artigos de ensaios clínicos escritos por australianos Salud y Fármacos	36
Projetos de ensaios clínicos que prometem resultados mais rápidos Salud y Fármacos	36

Como alguns intermediários estão perturbando o modelo de entrega de ensaios clínicos PWC, 1 de dezembro de 2021	38
Vantagens dos estudos descentralizados Salud y Fármacos	39
O Canadá aposta em estudos descentralizados Salud y Fármacos	40
Locais em que se realizam ensaios clínicos e ensaios descentralizados Salud y Fármacos	41
Desvios e emendas ao protocolo Salud y Fármacos	42

---

## Notícias sobre a Covid-19

### O panorama dos ensaios clínicos sobre Covid-19 na América Latina e no Caribe: avaliação e desafios (The landscape of COVID-19 clinical trials in Latin America and the Caribbean: assessment and challenges).

Carracedo S, Palmero A, Neil M, Hasan-Granier A, Saenz C, Reveiz L

*Rev Panam Salud Publica. 2020 Dec 23;44:e177. doi: 10.26633/RPSP.2020.177.*

<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53150/v44e1772020.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Em resposta à pandemia da Covid-19, um número considerável de ensaios clínicos está sendo realizado em todo o mundo, inclusive em países de baixa e média renda, como os da América Latina e Caribe. No entanto, a abundância de estudos não encurta necessariamente o caminho para encontrar intervenções seguras e eficazes na Covid-19.

Analisamos ensaios para o tratamento e prevenção da Covid-19 que foram realizados em países da América Latina e Caribe e registrados na Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde, e identificamos uma tendência para estudos pequenos, repetitivos e não-rígidos que

duplicam esforços e desperdiçam recursos limitados, sem produzir conclusões significativas sobre a segurança e eficácia das intervenções avaliadas.

Do mesmo modo, foram avaliados os desafios de conduzir pesquisas cientificamente sólidas e socialmente valiosas na região da América Latina e do Caribe a fim de fornecer recomendações para incentivar os ensaios clínicos mais propensos a produzir evidências robustas durante a pandemia.

Artigo disponível em inglês no link no cabeçalho.

### Ensaios para vacina contra a Covid-19 em pediatria

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: pesquisa Clínica; recrutamento; população vulnerável; participantes em ensaios clínicos; ética em pesquisa clínica; pandemia**

Cabiedes-Miragaya e Galende-Dominguez publicaram um artigo no *Journal of Medical Ethics* [1] descrevendo as circunstâncias sob as quais seria considerado ético realizar ensaios clínicos de vacinas Covid-19 na população pediátrica. A seguir, um resumo do que consideramos ser os pontos mais importantes:

- É importante realizar ensaios clínicos de vacinas de Covid-19 na população pediátrica porque elas têm suas próprias características fisiológicas (maior teor de água que adultos, imaturidade de alguns processos enzimáticos, respostas imunológicas diferentes das dos adultos). Essas características também diferem entre os subgrupos dessa população. Conseqüentemente, os resultados dos ensaios clínicos na população adulta não podem ser extrapolados para crianças e adolescentes e, portanto, de acordo com as autoras, existe uma obrigação ética de conduzir os ensaios clínicos em crianças e adolescentes de forma ordenada.
- Os ensaios clínicos na população pediátrica não devem ser realizados até que a eficácia e a segurança das vacinas na população adulta tenha sido estabelecida. Os adultos podem compreender melhor o protocolo de pesquisa e dar o consentimento com pleno conhecimento dos riscos e benefícios potenciais do estudo. Esta abordagem é coerente com as recomendações da Comissão Nacional para a Proteção de Sujeitos Humanos da Pesquisa Biomédica e Comportamental<sup>1</sup>: sempre que possível, os riscos da pesquisa devem ser assumidos pela população adulta e não pelas crianças.

- Também é importante compreender melhor a patogênese da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e sua relação com a resposta imunológica, a fim de evitar riscos desnecessários para aqueles que participam destes ensaios clínicos.
- Para que crianças menores de 18 anos possam participar de ensaios clínicos, os pais devem dar seu consentimento e as crianças, na medida em que sejam capazes de compreender as informações e comunicar seus pontos de vista, devem dar seu consentimento.
- Sempre que possível, os testes devem ser realizados primeiro em grupos etários mais velhos e, gradualmente, matricular crianças cada vez mais jovens. Isto porque os adolescentes mais velhos estão em melhor posição para dar consentimento informado, e as crianças mais novas têm mais dificuldade em comunicar seu estado físico e emocional. As autoras argumentam que se isso não fosse feito, as crianças mais jovens estariam expostas a maiores riscos do que os outros participantes do mesmo estudo. Outra razão para manter esta ordem é que a Covid-19 infantil não é muito comum e os casos graves são raros.
- As autoras ressaltam que a emergência sanitária não justifica o relaxamento dos critérios éticos que devem reger as pesquisas sobre sujeitos humanos, especialmente quando se trata de populações pediátricas.
- O artigo inclui a lista de estudos sobre Covid-19 em andamento na população pediátrica a partir de maio de 2021, e uma discussão sobre as vacinas da Covid-19 como um bem público global.

<sup>1</sup> National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research

- As autoras criticam que ao relatar os resultados de alguns ensaios, adolescentes de 16-17 anos foram incluídos com a população adulta, e dizem que, dadas suas características biológicas, os resultados neste grupo populacional deveriam ter sido relatados separadamente. Isto é especialmente importante quando estes resultados são usados para orientar os ensaios clínicos em grupos mais jovens.
- Todos os ensaios clínicos em pediatria devem ser implementados de acordo com os mais altos padrões éticos e científicos.

### **Estudos antiéticos de ivermectina para Covid-19**

*(Unethical studies of ivermectin for Covid-19)*

Meyerowitz-Katz G, Wieten S, Medina Arellano M d J, Yamey G.

BMJ 2022; 377 :o917 doi:10.1136/bmj.o917

<https://www.bmj.com/content/377/bmj.o917>

*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: padrões éticos, emergências sanitárias, flexibilização de padrões éticos, ensaios clínicos antiéticos, pandemia, estudos clínicos no México, fraude na pesquisa clínica, prisioneiros, estudos retraídos, estudos sobre prisioneiros, Arkansas, crise de saúde, pesquisa clínica durante emergências, ensaios clínicos no México, prisioneiros, pesquisa clínica durante emergências**

Quando a pesquisa é mal feita, não podemos saber se o medicamento é seguro ou eficaz.

Durante surtos de doenças, dada a urgência de desenvolver novos tratamentos, pode haver uma tendência a favorecer a velocidade às custas de sacrificar o rigor científico da pesquisa. Entretanto, após o surto de Ébola 2014-2016 na África Ocidental, a Academia Nacional de Medicina dos EUA afirmou claramente em um relatório sobre ética de pesquisa que "durante epidemias, a pesquisa permanece sujeita aos mesmos requisitos científicos e éticos básicos que regem toda pesquisa com seres humanos" [1]. No início da pandemia Covid-19, os especialistas em ética alertaram aos pesquisadores contra o "excepcionalismo da pesquisa pandêmica", ou seja, o relaxamento dos padrões éticos devido à urgência da crise [2]. Apesar destas advertências, há muitos exemplos de pesquisadores que trataram a Covid-19 como exatamente isso: uma exceção aos rigorosos padrões aos quais devemos submeter a pesquisa médica [3]. Não há melhor exemplo do que a pesquisa de ivermectina para a Covid-19.

A Ivermectina é utilizada para tratar várias doenças parasitárias, como a oncocercose e helmintose. Devido a sua atividade in vitro contra o SARS-CoV-2 [4], foi testado para o tratamento potencial e prevenção da Covid-19. Os ensaios aleatórios iniciais e as revisões sistemáticas sugeriram que o medicamento tinha grandes benefícios, incluindo a redução das admissões hospitalares e a melhoria das taxas de sobrevivência [5,6%]. Acontece que muitos dos resultados foram - literalmente - bons demais para serem verdadeiros [7].

Uma análise de 26 grandes testes sobre o uso de ivermectina para prevenir e tratar a covid 19 descobriu que mais de um terço tinha "erros graves ou sinais de possível fraude" [7]. Uma meta-análise importante sugerindo que o medicamento tinha um grande benefício de sobrevivência foi removido [6]. Os autores

### **Fonte do documento**

Cabiedes-Miragaya L, Galende-Domínguez I. COVID-19 vaccines: a look at the ethics of the clinical research involving children. J Med Ethics. 2022 Feb 10;medethics-2021-107941. doi: 10.1136/medethics-2021-107941. Epub ahead of print. PMID: 35144979; PMCID: PMC8844969.  
<https://jme.bmj.com/content/early/2022/02/09/medethics-2021-107941.long>

realizaram uma nova análise e novamente e descobriram que o efeito da ivermectina na sobrevivência que seu estudo removido havia mostrado que "dependia da inclusão de estudos com alto risco de viés ou possível fraude médica" [8]. O editor do American Journal of Therapeutics expressou em publicação sua preocupação sobre outra meta-análise de alto perfil, observando dados suspeitos em vários dos estudos incluídos e concluiu que "a exclusão de dados suspeitos parece invalidar as descobertas relativas ao potencial da ivermectina para diminuir a mortalidade da infecção por Covid-19" [9].

### **Escândalos éticos**

Dois escândalos éticos recentes lançaram mais uma sombra sobre a pesquisa sobre a ivermectina. Primeiro, um relatório sobre um estudo experimental na Cidade do México no qual quase 200.000 kits de ivermectina foram dados aos residentes com Covid-19 foi removido do servidor de pré-impressão SocArXiv [10]. A reportagem foi retirada, segundo o diretor da SocArXiv, porque a experiência foi conduzida "sem o consentimento adequado ou as proteções éticas apropriadas" [11]. Em segundo lugar, em um experimento conduzido em uma prisão do Arkansas nos EUA, quatro detentos desenvolveram sérios efeitos colaterais após um médico ter administrado altas doses de ivermectina como um suposto tratamento para a Covid-19 sem seu conhecimento [10]. Todos os quatro processaram a prisão.

A falta de consentimento não foi a única violação ética nestes dois escândalos. Os participantes da pesquisa foram expostos aos riscos de efeitos colaterais do medicamento sem saber que lhes havia sido administrada a ivermectina. No México, o fracasso em informar os participantes violou um direito humano estabelecido na constituição mexicana: o direito de acesso à informação [12]. O caso de Arkansas levanta questões adicionais, pois envolve indivíduos encarcerados, que estão em risco de serem coagidos e explorados quando se inscrevem em pesquisas clínicas.

Também pode ser argumentado que, em meio a uma emergência, conduzir uma pesquisa de tão baixa qualidade sobre um medicamento que não permitirá tirar conclusões sobre sua eficácia é antiético e um desperdício de recursos. Esta é a situação em que nos encontramos hoje: ainda não está claro se a ivermectina é segura ou se é de algum benefício no tratamento ou prevenção da Covid-19 [13]. A pesquisa deficiente e

potencialmente fraudulenta representa uma enorme oportunidade perdida para responder a uma importante questão de pesquisa.

### Abandonando o excepcionalismo na pesquisa

No contexto de uma emergência sanitária global, a pressão para agir rapidamente e fazer algo em vez de esperar pode fazer com que os pesquisadores causem danos ou exacerbam as injustiças existentes. Mas a resposta não é abandonar a pesquisa durante as crises, o que poderia resultar em "cuidados inadequados, ineficazes ou mesmo prejudiciais" [14]. A resposta é abandonar a posição de excepcionalidade da pesquisa.

Tal posição de excepcionalidade não é necessária para conduzir testes rápidos e informativos durante uma pandemia. O ensaio RECOVERY, por exemplo, é um sucesso colaborativo que eliminou rápida e eficientemente tratamentos ineficazes como o lopinavir-ritonavir e incorporou tratamentos eficazes como a dexametasona [14,15]. O ensaio começou em março de 2020 e publicou seus primeiros resultados em junho de 2020, identificando um tratamento eficaz para a Covid-19 apenas 10 semanas após a inscrição do primeiro participante, e foi conduzido de acordo com altos padrões éticos [16].

O Nuffield Council on Bioethics recomendou várias estratégias para conduzir pesquisas éticas mesmo durante situações de crise [17]. Estes incluem a necessidade de que as equipes de pesquisa incluam a comunidade local no desenvolvimento de protocolos para garantir que um julgamento seja aceitável. Os financiadores da pesquisa devem exigir planos de participação comunitária inclusiva em todas as propostas e devem colaborar com governos, instituições nacionais de pesquisa e agências multilaterais no início de uma emergência para chegar a um acordo sobre as prioridades de pesquisa. Os Comitês de Ética em Pesquisa devem considerar "se os processos de consentimento propostos são os mais apropriados e sensíveis que podem ser alcançados nas circunstâncias" [17]. A urgência de uma pandemia nunca é uma desculpa para conduzir estudos mal concebidos, violar princípios éticos ou violar os direitos humanos.

### Notas de rodapé

Conflitos de interesse: Os autores do artigo disseram ter lido e compreendido a política do BMJ sobre declaração de interesses e afirmam o seguinte. A GM-K tem estado envolvida na descoberta de papéis potencialmente fraudulentos sobre ivermectina para a Covid-19. O antigo centro de pesquisas pós-doutorais SW recebeu financiamento da Fundação Arnold.

### Referências

1. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Integrating clinical research into epidemic response: the Ebola experience. National Academies Press, 2017. Google Scholar
2. London AJ, Kimmelman J. Against pandemic research exceptionalism. *Science* 2020;368:476-7. doi:10.1126/science.abc1731 pmid:32327600 Abstract/FREE Full Text Google Scholar
3. Rosendaal FR. Review of: "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-

- randomized clinical trial Gautret et al 2010, DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106063. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106063 pmid:32674928 CrossRef PubMed Google Scholar
4. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787 pmid:32251768 CrossRef PubMed Google Scholar
5. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, et al. Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. *Am J Ther* 2021;28:e434-60. doi:10.1097/MJT.0000000000001402 pmid:34145166 CrossRef PubMed Google Scholar
6. Hill A, Garratt A, Levi J, et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection [Retracted]. *Open Forum Infect Dis* 2021 doi:10.1093/ofid/ofab358 CrossRef Google Scholar
7. Schraer R, Goodman J. Ivermectin: how false science created a covid "miracle" drug. *BBC News* 2021 Oct 6. <https://www.bbc.co.uk/news/health-58170809>
8. Hill A, Mirchandani M, Pilkington V. Ivermectin for COVID-19: addressing potential bias and medical fraud. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:b645. doi:10.1093/ofid/ofab645 pmid:35071686 CrossRef PubMed Google Scholar
9. Manu P. Expression of concern for Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, Tham TC. Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 Infection: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. *Am J Ther* 2022;29:e232. doi:10.1097/CND.0000000000000400 pmid:35142702 CrossRef PubMed Google Scholar
10. Dyer O. Covid-19: Mexico City gave ivermectin kits to people with covid in "unethical" experiment. *BMJ* 2022;376:o453. doi:10.1136/bmj.o453 pmid:35193882 FREE Full Text Google Scholar
11. Cohen PN. SocArXiv Steering Committee. On withdrawing "Ivermectin and the odds of hospitalization due to COVID-19," by Merino et al. *SocArXiv* 2022. <https://socopen.org/2022/02/04/on-withdrawing-ivermectin-and-the-odds-of-hospitalization-due-to-covid-19-by-merino-et-al/>
12. Political Constitution of the United States of Mexico. (1917, with reforms and additions through October of 2015), Institute of Legal Research, UNAM. <https://www2.juridicas.unam.mx/constitucion-reordenada-consolidada/en/vigente>
13. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;7:CD015017. pmid:34318930 PubMed Google Scholar
14. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al., RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436 pmid:32678530 CrossRef PubMed Google Scholar
15. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787-99. doi:10.1056/NEJMoa2001282 pmid:32187464 CrossRef PubMed Google Scholar
16. University of Oxford. The recovery trial—two years on. 2022. <https://www.ox.ac.uk/news/features/recovery-trial-two-years>
17. Nuffield Council on Bioethics. Research in global health emergencies: ethical issues. 2020. <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/research-in-global-health-emergencies>



## As experiências com ivermectina na prisão de Arkansas lembram abusos médicos históricos de minorias aprisionadas

*(Arkansas jail's ivermectin experiments recall historical medical abuse of imprisoned minorities)*

Maya Yang

*The Guardian*, 14 de fevereiro de 2022

<https://www.theguardian.com/us-news/2022/feb/14/arkansas-prison-Covid-19-ivermectin-experiment-minorities-medical-abuse>

*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: pesquisa clínica em humanos, ética na pesquisa, abuso na pesquisa clínica, grupos vulneráveis, prisioneiros, eventos adversos durante os ensaios clínicos, Tuskegee, Guatemala, Cutler, Tuskegee, Pennsylvania prisão, Pennsylvania prisão**

No final de agosto do ano passado, quatro detentos no Washington County Detention Center, no noroeste do Arkansas, contraíram Covid-19. Durante os dias seguintes, os quatro homens foram transferidos para o bloco de quarentena da prisão.

Nesse bloco, os detentos receberam um coquetel de medicamentos, e começaram a sofrer uma série de efeitos colaterais, incluindo problemas de visão, diarreia, fezes sangrentas e câibras estomacais.

Mais tarde descobriram tinham sido prescritos, sem seu consentimento, doses significativamente altas de ivermectina, um medicamento antiparasitário comumente usado em animais de fazenda, como vacas e cavalos.

A história do que pode ter acontecido em um pequeno lugar no Arkansas chocou muitos americanos e se tornou um símbolo das divisões políticas desencadeadas pela pandemia. A trama reflete a crescente obsessão com a ivermectina como tratamento para infecções Covid-19, especialmente entre os defensores dos direitos políticos dos EUA, incluindo os anti-vacina.

Mas também repete a terrível história norte-americana de racismo, pois a suposta experimentação imposta aos detentos do Arkansas lembra a terrível história de exploração médica das comunidades e dos detentos negros pelas autoridades americanas. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), bem como a FDA, alertaram contra o uso de ivermectina para a Covid-19.

No mês passado (em janeiro de 2022), o capítulo Arkansas da União Americana das Liberdades Cívicas (ACLU) moveu, em nome dos afetados, uma ação judicial contra a Cadeia do Condado de Washington, o xerife Tim Helder, e o médico da cadeia, Dr. Robert Karas.

Em 22 de agosto de 2021, um dos requerentes tinha 6 pés de altura e pesava 71,6 kg. Para seu tamanho, a dose aprovada de ivermectina para tratar vermes é de 0,2 mg/kg em uma única dose, que dado seu tamanho seria de 14 mg. De acordo com o processo, ele recebeu 48 mg por quatro dias, 3,4 vezes a dose aprovada.

Outro reclamante, com um histórico de problemas cardiovasculares (ele sofreu três ataques cardíacos em 2018) tinha 6'1 ft (1.85m) e pesava 191lbs (86,6kg) em 21 de agosto de 2021. A dose aprovada de ivermectina para combater vermes para alguém de seu tamanho é de 0,2 mg/kg, em uma única dose, ou 17 mg. Foi-lhe prescrito 36 mg do medicamento em 22 de agosto, seguido de 24 mg diários entre 23 e 25 de agosto. A dose total, 108 mg, foi quase 6,3 vezes a dose aprovada.

Quando os demandantes receberam o tratamento, lhes foi dito que era simplesmente "vitaminas", "antibióticos" e "esteróides", diz a ação judicial.

A FDA advertiu contra o uso de ivermectina para tratar a Covid-19. Os efeitos colaterais da overdose de ivermectina listados pela agência incluem náusea, diarreia, pressão sanguínea baixa, reações alérgicas como coceira e urticária, convulsões, coma e até mesmo morte.

"Ninguém - inclusive indivíduos encarcerados - deve ser enganado e submetido a experiências médicas", disse Gary Sullivan, diretor jurídico da ACLU do Arkansas.

Embora as alegações tenham geralmente gerado indignação, durante a primeira semana de fevereiro, alguns funcionários locais do Arkansas elogiaram Karas por "fazer bem seu trabalho".

"Dr. Robert Karas e Karas Correctional Health trataram efetivamente ... casos [na cadeia], sem mortes resultantes da infecção pelo vírus", disse uma resolução aprovada recentemente por um comitê de aplicação da lei e cadeia de um tribunal local.

A exploração enfrentada pelos detentos do Arkansas reflete a longa história americana de abuso médico das comunidades de cor vulneráveis, incluindo os prisioneiros.

Entre 1946 e 1948, o Serviço de Saúde Pública dos EUA (USPHS) e o Escritório Sanitário Pan-Americano trabalharam com várias agências guatemaltecas em pesquisas médicas financiadas pelo governo dos EUA. A pesquisa envolveu a exposição deliberada de guatemaltecos, incluindo soldados, prisioneiros, prostitutas e doentes mentais, à sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Em dois anos, mais de 1.300 pessoas foram expostas à sífilis, gonorréia ou cancroide. Em 2011, a Comissão Presidencial para o Estudo das Questões Bioéticas revelou que apenas cerca de 700 dos infectados receberam qualquer tratamento, enquanto outros 83 morreram.

De acordo com detalhes que só vieram à luz há 10 anos, um dos pesquisadores, John Charles Cutler, injetou gonorréia e bactérias sífilis nos olhos dos pacientes, muitas vezes na forma de pus. Em um estudo, ele infectou prostitutas com gonorréia inserindo um cotonete contendo as bactérias em suas vaginas com "força considerável".

Cutler então ordenou às prostitutas que fizessem sexo com os homens que ele queria estudar, incluindo prisioneiros e membros das forças armadas.

Outros pesquisadores raspam os pênis dos homens com agulhas e depois aplicaram material sífilítico ao redor das abrasões. As

vezes, as mulheres eram submetidas a injeções de pus infectado em sua medula espinhal.

De acordo com especialistas, a pesquisa não produziu nenhuma informação médica útil e ficou escondida por décadas até que um historiador médico do Wellesley College descobriu os registros médicos entre os documentos do Cutler.

Cutler tornou-se mais tarde um dos principais investigadores da última parte da infame experiência da sífilis Tuskegee. Começando em 1932 e continuando por 40 anos, funcionários do governo dos EUA na zona rural do Alabama deixaram de tratar os negros infectados com sífilis, sem seu conhecimento, para que os médicos pudessem monitorar o progresso da doença e testar seus corpos quando morressem.

O estudo foi inspirado por crenças pseudocientíficas e racistas nocivas, incluindo aquelas que aceitavam que os afro-americanos tinham cérebros subdesenvolvidos e genitais excessivamente grandes. Os pesquisadores também acreditavam que os negros eram altamente propensos a doenças sexualmente transmissíveis, e nem todos os negros podiam ser convencidos a serem tratados para a sífilis.

Os experimentos, envolvendo 600 homens negros, ficaram conhecidos como o Estudo Tuskegee Syphilis. A USPHS chamou a pesquisa de "*estudo na natureza*" em vez de um experimento, cujo objetivo era simplesmente monitorar a progressão da sífilis em uma comunidade alegadamente recusando tratamento.

Os homens eram em sua maioria meeiros e muitos nunca haviam consultado um médico. Os médicos da USPHS lhes disseram que estavam sendo tratados por "sangue ruim", um termo usado na época para se referir a uma variedade de doenças.

Em troca de sua participação, os homens receberam exames médicos gratuitos, refeições gratuitas e seguro de enterro. Muitos deles morreram, ficaram cegos ou ficaram loucos.

Cutler disse em um documentário de 1993: "Era importante que eles não fossem tratados, e não teria sido desejável usar grandes quantidades de penicilina para tratar a doença, pois isso teria interferido no estudo.

Da mesma forma, entre as décadas de 1950 e 1970, os presos da prisão Holmesburg na Filadélfia, muitos dos quais eram negros, foram submetidos a uma série de experimentos médicos.

Em colaboração com a Universidade da Pensilvânia, médicos e funcionários penitenciários fizeram experiências com centenas de prisioneiros durante quase duas décadas. Eles usaram prisioneiros para testar cremes faciais, perfumes, detergentes e tratamentos de eczema.

Outros foram submetidos a experiências envolvendo substâncias muito mais perigosas, tais como isótopos radioativos, LSD, agentes de guerra química e dioxinas, uma classe de produtos químicos altamente tóxicos comumente usados para alvejar polpa de celulose e fazer pesticidas.

Um preso disse ter recebido US\$ 10 por ter sido injetado com uma "doença rara da Índia", e mais US\$ 5 quando desenvolveu um abscesso.

Em 2018, o reitor da Penn Medicine emitiu um pedido de desculpas pelos experimentos, dizendo que o "trabalho realizado ... foi terrivelmente desrespeitoso com os indivíduos - muitos dos quais eram homens negros encarcerados - negando-lhes a autonomia e o consentimento informado que a comunidade médica agora considera essencial para conduzir pesquisas éticas".

Em meados de fevereiro de 2022, Karas havia apresentado uma moção para arquivar a ação judicial da ACLU contra ele e a prisão do Condado de Washington.

As ações de Karas encapsulam não apenas a horrível história do sistema prisional no Sul dos EUA, mas também a exploração contínua das comunidades vulneráveis, incluindo os presos de cor.

Como disse um preso ao saber que havia sido submetido a tratamentos com ivermectina: "Estou assustado. Se eles estivessem tão dispostos a colocar algo em meus comprimidos e me dessem um comprimido sem eu saber, eles poderiam fazer a mesma coisa e me enganar colocando algo em meu suco, em minha comida... Eu não posso confiar em nenhum profissional de saúde. Eu não posso confiar em nenhum dos guardas".

## Pfizer se recusa a compartilhar a Paxlovid com a DNDi

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaio Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags:** pandemia, Covid-19, ensaios clínicos, África, ANTICOV, ritonavir, ritonavir, ANTICOV, nirmatrelvir, MPP, Medicines Patent Pool

A Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi) quer realizar o ensaio clínico ANTICOV em dez países africanos. Seu objetivo é identificar tratamentos para a Covid-19 leve a moderada, especialmente aqueles que podem ser aplicados em ambientes de poucos recursos. Para este fim, de acordo com o artigo publicado na Nature resumido abaixo [1] no início de 2022, a DNDi pediu à Pfizer as doses necessárias de Paxlovid para tratar 1.000-2.000 participantes no ensaio ANTICOV, mas a

empresa recusou-se a fornecê-los, dizendo que eles queriam fazer ensaios semelhantes.

Segundo os defensores da saúde mundial, esta decisão da Pfizer contribui e exacerba as desigualdades existentes no acesso a vacinas e tratamentos para a Covid-19.

Em dezembro de 2021, a Pfizer anunciou que a Paxlovid reduziu a necessidade de hospitalização ou morte por Covid-19 em 88% se os adultos em risco de desenvolver doença grave recebessem o medicamento dentro de cinco dias após o início dos sintomas. A

FDA o aprovou logo em seguida para uso ambulatorial de emergência.

Paxlovid é uma combinação de: nirmatrelvir e ritonavir. Nirmatrelvir bloqueia uma proteína em SARS-CoV-2 que está envolvida na replicação viral, e ritonavir age no fígado para evitar a rápida ruptura da nirmatrelvir. O Ritonavir também é usado para tratar infecções pelo HIV e hepatite C.

Os problemas de fornecimento com a nirmatrelvir impedem que a Pfizer se comprometa a fabricar mais de 120 milhões de doses de tratamento até 2022, e a entregar 4 milhões à UNICEF para distribuição em países de baixa e média renda.

Além disso, a Pfizer compartilhou a propriedade intelectual com o Grupo de Patentes de Medicamentos (Medicines Patent Pool MPP - MPP) para que outras empresas possam produzir versões genéricas e vendê-las em 95 países de baixa e média renda. Em 17 de março, a MPP disse ter assinado acordos com 35 empresas para produzir Paxlovid, embora tenha dito que doses genéricas não estariam disponíveis até 2023.

Uma das desvantagens da Paxlovid é que ela tem que ser administrada nos primeiros cinco dias de doença, e nos países de baixa renda a maioria dos diagnósticos é feita mais tarde. A

DNDi quer ver se a combinação de Paxlovid com o esteróide budesonida inalável pode retardar o início de respostas imunes prejudiciais, que contribuem para o agravamento da doença. A DNDi também quer testar a combinação de Paxlovid e fluoxetina (Prozac), assumindo que os resultados de seus outros testes com fluoxetina mostram que o medicamento tem propriedades antivirais.

Um dos problemas é que o acordo da Pfizer com a MPP inclui uma cláusula exigindo que as empresas obtenham a permissão da Pfizer antes de combinar seu Paxlovid genérico com outros produtos, ou dar seus medicamentos a pesquisadores que pretendam estudar várias combinações. Não é raro que as empresas farmacêuticas hesitem em permitir que pesquisadores externos realizem estudos com medicamentos como a Paxlovid que ainda não receberam aprovação regulatória formal.

#### Fonte do documento

1. Ledford H, Maxmen A. A. African clinical trial denied access to key COVID drug Paxlovid. *Nature* 604, 412-413 (2022). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00919-5>

#### Referências

Hammon, J. et al. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542> (2022).

### **Especialistas ponderam após processar a FDA por acesso aos dados do teste da Pfizer**

*(Experts weigh in after suing FDA for access to Pfizer trial data)*

Maryanne Demasi, 20 de dezembro de 2021

<https://maryannedemasi.com/publications/f/experts-weigh-in-after-suing-fda-for-access-to-pfizer-trial-data>

*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags:** AUE, EUA, transparência na pesquisa, dados de ensaios clínicos, FDA, ARNm, Comirnaty, Public Health and Medical Professionals for Transparency, PHMPT, Jefferson, Departamento de Justiça, Informação de eventos adversos, farmacovigilância, Kheriaty, FOIA, Segredo comercial, vacinas, Covid-19, pandemia

Em dezembro de 2020, a agência reguladora de medicamentos dos EUA (FDA) concedeu autorização de comercialização de emergência para a vacina Covid-19 ARNm da Pfizer com dados limitados dos ensaios da fase III.

A urgência da pandemia significou que os dados do julgamento foram revisados mais rapidamente do que de costume. A FDA levou 108 dias para fazer o que normalmente leva uma média de 10 meses.

Imediatamente, foram levantadas dúvidas sobre a rapidez com que a agência tomou sua decisão.

Em agosto de 2021, a FDA concedeu aprovação formal para a vacina ARNm da Pfizer (Comirnaty), sem liberar os bancos de dados para exame independente.

Os especialistas estavam preocupados que todas as informações disponíveis ao público sobre um medicamento licenciado fossem provenientes de artigos em revistas, comunicados de imprensa e avaliações de agências reguladoras, e que todas essas fontes estivessem sujeitas a conflitos de interesse e preconceitos.

#### **Os cientistas se mobilizam pela transparência**

Um grupo de mais de 80 funcionários da saúde pública e pesquisadores médicos formaram uma aliança para tentar obter e divulgar os dados que a FDA analisou para autorizar a vacina da Pfizer.

O grupo sem fins lucrativos, Public Health and Medical Professionals for Transparency (PHMPT), entrou com uma ação judicial no Tribunal Distrital dos EUA em Fort Worth, Texas, em setembro de 2021. O Dr. Aaron Kheriaty, é um dos membros que lideram a petição.

"Um grupo de nós estava preocupado com o desenho do estudo, sua curta duração e a desorganização do sistema de vigilância de eventos adversos durante o período pós-comercialização", disse o Dr. Kheriaty.

Por exemplo, a Pfizer foi autorizada a eliminar o grupo de controle após apenas dois meses. "O grupo placebo foi basicamente eliminado porque a vacina foi oferecida a todos que tinham recebido o placebo, de modo que não puderam manter um grupo de controle", disse o Dr. Kheriaty.

A ação judicial da Lei de Liberdade de Informação (FOIA) estipulou que, segundo a lei federal, os dados e informações em documentos arquivados na FDA devem ser disponibilizados ao público, exceto em circunstâncias extraordinárias.

O objetivo era garantir a transparência e a prestação de contas por parte do governo.

O Professor Tom Jefferson é outro membro do PHMPT e do Grupo de Trabalho de Pesquisa Covid-19 da OMS sobre Prevenção e Controle de Infecções. Segundo ele, a importância da revisão independente das provas científicas não pode ser exagerada.

"A censura e a falta de transparência sempre foram inimigos do progresso. No caso das vacinas Covid-19, a importância da transparência é acentuada por sua administração em massa a populações saudáveis e seus efeitos desconhecidos a longo prazo", diz o professor Jefferson.

"Dado que os ensaios clínicos foram insuficientes e apressados, e a cultura do sigilo prevalece, é discutível se algum dos consentimentos informados dados antes que todos os documentos na posse da FDA fossem liberados eram válidos", acrescentou ele.

A vacina da Pfizer tem sido objeto de intenso debate, com alegações de que não foram relatados efeitos adversos, que os dados foram falsificados e que não são eficazes.

#### A FDA pede para atrasar a liberação de documentos

Embora a FDA diga estar comprometida com a transparência, a agência se propõe a tornar públicos os documentos da Pfizer ao longo de várias décadas.

Os advogados do Departamento de Justiça (DOJ) que representam a FDA solicitaram ao juiz federal 75 anos para processar o pedido dos documentos através da Lei de Liberdade de Informação (FOIA), para que não tivéssemos acesso a todos os documentos até 2096.

Eles argumentaram que a liberação imediata de 451.000 páginas de documentos seria muito onerosa porque a agência tem pouco pessoal e só poderia liberar 500 páginas por mês, porque ela tem que editar (redigir) o que não há obrigação de compartilhar com o público, como por exemplo, segredos comerciais.

"A idéia de que a FDA, com 18.000 funcionários e um orçamento de US\$ 6,5 bilhões, não pode produzir os documentos mais rapidamente é absurda", diz Aaron Siri, um advogado americano que representa a PHMPT, o autor da ação.

"A FDA não disse que não deveria produzir estes documentos", disse o Sr. Siri, "mas propõe fazê-lo em um ritmo tão lento que os documentos não estarão totalmente disponíveis até que quase todos os cientistas, advogados e a maioria dos americanos que receberam o produto da Pfizer tenham morrido".

Em sua refutação, a FDA disse que não é razoável esperar que eles satisfaçam o processo, pois tem apenas 10 funcionários que processam os pedidos da FOIA. O Sr. Siri diz que isso não é desculpa: "Há muitas outras agências que, quando têm que responder rapidamente, transferem ou contratam mais pessoal, a fim de cumprir rapidamente suas obrigações legais".

De fato, na resposta do DOJ ao tribunal, ele admitiu que desde 2018, a FDA tem respondido prontamente às intimações federais, mesmo quando eles tinham que entregar centenas de milhares de páginas cada vez que respondiam a um pedido.

#### O que a liberação inicial de documentos mostrou?

A FDA já liberou um lote de documentos da Pfizer.

O Dr. Kheriaty disse que a mídia fez muita propaganda sobre o significado dos documentos, mas que ainda falta muita informação e portanto, é sábio não fazer muitas interpretações.

Por exemplo, foi alegado que documentos mostravam que 1.223 pessoas haviam morrido devido à vacina nos primeiros 90 dias de seu uso, mas a realidade é mais matizada.

"Basicamente, temos apenas números brutos. Se você olhar para esse documento, as informações sobre quantas doses o Pfizer havia administrado foram reeditadas. Portanto, se não sabemos quantas doses totais foram administradas, não podemos estabelecer qual porcentagem de pessoas que receberam a vacina poderia ter tido esses efeitos adversos", explicou o Dr. Kheriaty, mas o número de mortes "relatadas" nos estágios iniciais da distribuição da vacina o atingiu como "alto e deve ser considerado um importante sinal de segurança".

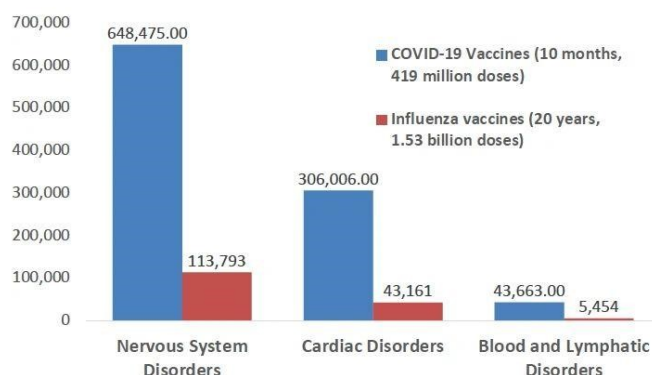
"Se você olhar para os efeitos adversos das vacinas para Covid-19 que foram relatados e compará-los com os da vacina da gripe nos últimos 20 anos, vemos um número de notificações muito maior de efeitos adversos, incluindo mortes". (ver gráfico)

Além disso, ele apontou para o apêndice de um dos documentos da Pfizer (página 30) que listava nove páginas de eventos adversos relatados.

Embora a causalidade não possa ser inferida, o Dr. Kheriaty sugeriu que há alguns sinais preocupantes na lista. "Eu vejo muitos problemas neurológicos e vejo muitos problemas auto-imunes", disse ele.

"Se você olhar a folha de informações dada às pessoas que recebem a vacina Pfizer, ela lista algo como 21 possíveis efeitos colaterais que surgiram durante o ensaio, a maioria deles benignos. Em contraste, os eventos adversos relatados nos primeiros 90 dias de vigilância pós-comercialização são muito preocupantes".  
Até que os dados completos sejam publicados, uma avaliação definitiva não pode ser feita.

#### 10 months COVID-19 vaccines vs 20 years of flu vaccines

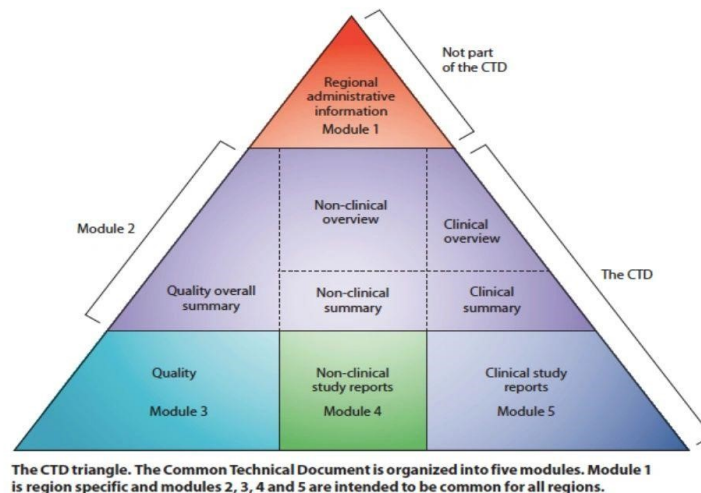


O professor Jefferson tem um ponto de vista semelhante.

Os documentos que a Pfizer apresentou à FDA provavelmente seguirão uma estrutura padrão internacional, chamada Documento Técnico Comum (CTD), que consiste em cinco módulos.

"A publicação parcial, incompleta ou em lote de partes do DTC impede uma avaliação coerente da aplicação e pode levar a erros na interpretação de seu conteúdo", diz o professor Jefferson.

A publicação dos módulos fora de sequência - que é o que a FDA está fazendo agora - irá alterar a análise. "A falta de um único banco de dados poderia corromper qualquer análise feita por cientistas que procuram fazer uma revisão adequada dos dados da Pfizer, portanto, todos eles devem ser publicados imediatamente", diz ele.



### E agora?

Embora a FDA já tenha liberado um lote de documentos da Pfizer, o Sr. Siri diz que o juiz ainda não decidiu como a FDA deve proceder. "Neste caso ainda não foi proferida nenhuma decisão, e todos os documentos apresentados até o momento foram entregues pela FDA, aparentemente na esperança de suavizar qualquer decisão que o tribunal venha a proferir", diz ele.

A decisão final do juiz sobre o prazo em que a FDA deve liberar seus documentos poderá ser determinada dentro de semanas, a menos que a audiência seja adiada.

### Ensaios clínicos comparativos: um problema ético

*Rev Prescrire* 2020; 40 (445): 852

*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: pandemia, Covid-19, medicina baseada em evidências, validade científica, eficácia de tratamento, hidroxicloroquina, Plaquênil**

Durante a pandemia Covid-19, a pesquisa médica e seus métodos, incertezas, controvérsias e manipulações têm sido objeto de intensa exposição na mídia. Uma das questões que gerou fortes debates diz respeito à validade científica e ética dos ensaios clínicos comparativos.

Desde o início do século XXI, o consenso científico internacional tem sido que a melhor maneira de demonstrar a eficácia de um tratamento muitas vezes envolve ensaios clínicos comparativos, de preferência com aleatorização e cegamento. Tais estudos são a melhor maneira de demonstrar se existe uma relação causal (e não apenas uma associação estatística) entre um tratamento e seu efeito sobre a saúde do paciente [1].

Para que um ensaio clínico seja ético, a obrigação legal de obter o consentimento livre e esclarecido dos participantes e de selecionar o melhor tratamento comprovado disponível como um comparador deve ser cumprida. Além disso, o ensaio clínico deve ser desenhado e conduzido de forma que garanta a confiabilidade dos resultados, e a incerteza sobre a resposta à pergunta do estudo, conhecida como *equipose*, deve ser genuína [2,3].

Na França, como em outros países, houve fortes debates em torno da *hidroxicloroquina* (Plaquênil), um medicamento que foi oferecido diretamente ao público no verão de 2020 como tratamento para a Covid-19, com base nos resultados de estudos que, na verdade, foram inconclusivos [4]. Segundo o responsável por esses estudos, os ensaios clínicos comparativos com *hidroxicloroquina* teriam sido antiéticos porque não havia mais incertezas [5].

Em 1987, um especialista em ética de ensaios clínicos declarou que embora não seja mais considerado ético conduzir estudos quando há certeza entre a comunidade científica internacional, isto não se aplica quando apenas a opinião pessoal de um médico ou de um grupo específico de médicos está envolvida [2,6,7].

Uma das consequências prejudiciais, do ponto de vista científico e ético, desta obsessão com a *hidroxicloroquina* foi que ela trouxe muita atenção e energia a um medicamento que tinha, na melhor das hipóteses, apenas uma eficácia hipotética contra a Covid-19.

Aqueles que continuaram a acreditar na *hidroxicloroquina* o fizeram confusos com o grau de incerteza em torno da droga.

A crescente evidência de que a *hidroxicloroquina* não tem a eficácia esperada e provavelmente tem uma relação risco-benefício desfavorável em comparação com a Covid-19 é uma

demonstração prática dos riscos do uso de um medicamento com base em provas insuficientes.

O mesmo acontece quando os reguladores autorizam um medicamento apressadamente, com base em dados insuficientes.

#### Referências selecionadas da pesquisa bibliográfica da Prescrire

1. Burns PB et al. "The levels of evidence and their role in evidence-based medicine" *Plast Reconstr Surg* 2011; 128 (1): 305-310.
2. Freedman B "Equipoise and the ethics of clinical research" *N Eng J Med* 1987; 317 (3): 141-145.
3. Dibao-Dina C "Éthique et recherche". La clause d'ambivalence" 2016. [www.girci.go.org](http://www.girci.go.org) acessado em 22 de junho de 2020: 9 páginas.

4. Prescrire Editorial Staff "Covid-19 e hidroxicloroquina (Plaque nil°): ainda sem resultados conclusivos" [english.prescrire.org](http://english.prescrire.org) 15 de abril de 2020.
5. Raoult D ""L'éthique du traitement contre l'éthique de la recherche", le Pr Didier Raoult critique les "dérives" de la méthodologie" *Le Quotidien du Médecin* 2 de abril de 2020: 2 páginas.
6. Ferry-Danini J "Petite introduction à l'éthique des essais cliniques". Coronavirus - Réponse au Professeur Raoult" 1 de abril de 2020. [meio.com/@ferry.danini](http://meio.com/@ferry.danini) acessado em 22 de junho de 2020: 8 páginas.
7. Barton A "Faut-il faire des essais cliniques en situation d'urgence?" 22 de abril de 2020. [www.philomag.com](http://www.philomag.com) acessado em 22 de junho de 2020.

### Estudos da plataforma e Covid-19

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: estudos de plataforma, ensaios de plataforma, ensaios clínicos adaptativos, TOGETHER, RECUPERAÇÃO, PRINCÍPIO, REMAP-CAP, eficiência de ensaios clínicos, medicina baseada em evidências, pandemia, peginterferón lambda**

Em 23 de março de 2022, Matthew Herper publicou um artigo no Statnews [1] descrevendo como os testes de plataforma ajudaram a tratar a Covid-19. Este artigo é importante para nós porque acreditamos que estes tipos de estudos podem fornecer resultados mais rápidos e eficientes do que os estudos tradicionais, e é possível que mais ensaios com este tipo de desenho sejam feitos no futuro. O artigo de Herper está resumido abaixo.

Uma das lições da Covid-19 é que existem maneiras de acelerar os ensaios clínicos e obter dados confiáveis. Os estudos TOGETHER, RECOVERY, PRINCIPLE e REMAP-CAP forneceram informações de grande importância para pacientes afetados pela Covid-19. Além disso, alguns afirmam que, com exceção dos ensaios de vacinas, eles são os únicos ensaios que proporcionaram tratamentos úteis para enfrentar a pandemia. Todos estes estudos são estudos de plataforma, ou seja, comparam vários medicamentos contra um único grupo de controle.

Em meados de março, os resultados do ensaio TOGETHER concluíram que *peginterferon lambda* (produzido pela Eiger BioPharmaceuticals) reduziu pela metade o número de pacientes com Covid-19 que tiveram que ser hospitalizados ou tratados no departamento de emergência; e que o ivermectin não conseguiu impedir a hospitalização desses pacientes. O ensaio do PRINCIPLE mostrou que um esteróide inalado poderia reduzir as complicações. A RECOVERY foi realizada somente no Reino Unido e mostrou que a *hidroxicloroquina* não ajudou os pacientes hospitalizados e a *dexametasona* ajudou.

TOGETHER também encontrou dados promissores para o uso da *fluvoxamina* na prevenção da hospitalização de pacientes recém-diagnosticados, mas não suficientemente fortes para recomendar sua adoção.

Estes ensaios têm sido relativamente baratos - tanto RECOVERY como TOGETHER custaram cerca de US\$ 10 milhões - mas foram financiados não pelas fontes habituais (o NIH, o Wellcome Trust, a Fundação Gates ou a indústria farmacêutica), mas por filantropos. As empresas farmacêuticas tendem a querer evitar estudos que lhes permitam comparar os medicamentos entre si.

Os ensaios adaptativos podem dar resultados menos claros e podem não ser tão bem recebidos pelas agências reguladoras.

Edward Mills, co-investigador principal da TOGETHER e professor de métodos de pesquisa em saúde, evidências e impactos na Universidade McMaster disse: "Eu acho que antes da pandemia ninguém sabia o quão mal organizada é a pesquisa médica, e nós assumimos que pesquisadores estimados e universidades respeitáveis ou NIH teriam sistemas para responder rapidamente... Acontece que eles não os tinham".

É difícil negar que estes estudos de plataforma apontam para novas maneiras de coletar informações médicas, mais rápida e eficientemente do que tem sido feito antes.

#### Fonte do documento

1. Herper M. New Covid trial results may point toward better ways to study medicines. Statnews, March 23, 2022 <https://www.statnews.com/2022/03/23/new-covid-trial-results-may-point-toward-better-ways-study-medicines/>

## A pandemia tem estimulado o interesse global em melhorar a implementação de ensaios clínicos.

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)

**Tags: Medicina baseada em evidências, registros de Ensaios Clínicos, informação de resultados de ensaios clínicos, AMS, Reino Unido, OMS, Desperdício em pesquisa, Covid-19**

De acordo com Ed Silverman [1], o Reino Unido preparou uma resolução para discussão na Assembléia da Saúde em maio que visa melhorar a forma como os ensaios clínicos são implementados.

Segundo Silverman, a iniciativa responde à necessidade de encontrar soluções para os problemas de saúde que afetam a população mundial, e à percepção de que a pandemia estimulou muitos ensaios clínicos, mas a grande maioria não foi suficientemente grande para fornecer resultados confiáveis. O plano é acordar diretrizes para gerar dados confiáveis suficientes para informar a política de saúde e a prática médica, não apenas em resposta a pandemias, mas também para outras situações, e principalmente em resposta a problemas que afetam países de baixa e média renda.

As principais estratégias são coordenar a pesquisa, assegurar o financiamento e criar mecanismos para o registro de ensaios e relatórios de resultados, diz Silverman [1], e ele prevê que a discussão da proposta gire em torno dos seguintes temas:

- se a linguagem deve ser explicitamente estendida a todos os produtos médicos, incluindo terapias, vacinas e diagnósticos. O texto atual implica que sim, mas teremos que ver como a indústria reage,

- a medida em que os ensaios são registrados e os resultados divulgados, não apenas em benefício dos reguladores, mas do público em geral. Isto tem sido objeto de controvérsia durante a última década, pois os pesquisadores têm argumentado que a falta de acesso aos dados dos ensaios impede a replicação dos resultados. Estes resultados influenciam a prática médica, a saúde do paciente e os gastos com a saúde,
- se os participantes de ensaios clínicos poderão ser beneficiados porque participaram dos ensaios, em vez de lhes ser negado tratamento porque os produtos são comercializados em outros países,
- Os defensores do consumidor podem pressionar para a divulgação dos custos de pesquisa e desenvolvimento como parte do debate mais amplo sobre transparência, uma vez que esses custos afetam os preços. Esta questão foi controversa quando a Assembléia Mundial da Saúde, há três anos, adotou uma resolução com o objetivo de melhorar o acesso aos medicamentos. A resolução foi criticada por sua redação, que reforçou a transparência nos preços dos medicamentos, mantendo uma cortina em torno dos principais custos de P&D (I+D).

### Fonte do documento

1. Silverman E. In the wake of Covid, a World Health Assembly proposal would bolster quality of clinical trials. Statnews, 1 de abril de 2022. <https://www.statnews.com/pharmalot/2022/04/01/covid19-clinical-trials-transparency-global-health/>

## Globalização e Ensaios Clínicos

### Cinco áreas terapêuticas respondem por 63% dos ensaios clínicos na Espanha

Andrea Pérez

Redacción Médica, 9 de fevereiro de 2022

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/cinco-areas-terapeuticas-centran-el-63-de-los-ensayos-clinicos-en-espana-4127>

A Covid-19 absorve apenas 5% da pesquisa em 2021, contra 15% em 2020.

Oncologia, patologias do sistema nervoso, hematologia, doenças cardiovasculares e do sistema imunológico. Segundo a Farmaindustria, estas são as cinco áreas terapêuticas que respondem por 63% dos ensaios clínicos desenvolvidos na Espanha. Atualmente, mais de 3.500 de pesquisas estão em andamento na Espanha e este se tornou o segundo país favorito para o desenvolvimento de ensaios clínicos, atrás apenas dos EUA.

Especificamente, a pesquisa de câncer é responsável por 40% de todos os testes. Segue-se o sistema nervoso (7,5%), sistema imunológico (6,8%), hematologia (4,8%) e cardiovascular (3,9%). Estes dados são extraídos de ensaios clínicos realizados na Espanha durante 2021, segundo o Registro Espanhol de Estudos Clínicos (Reec) da Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários (Aemps).

Neste sentido, a Covid-19 perdeu protagonismo, já que só no ano passado apenas 5% das pesquisas eram sobre o coronavírus, enquanto que no ano anterior estas representavam 15%, de acordo com o Reec. "Os ensaios para a Covid-19 foram integrados ao 'encanamento' de nossas empresas, mas o compromisso com a pesquisa clínica em outras áreas terapêuticas permanece plenamente em vigor", diz Amelia Martín Uranga, diretora associada de Pesquisa Clínica e Translacional da Farmaindustria. De fato, a Espanha tornou-se o país líder na Europa e o quarto no mundo em termos do número de ensaios clínicos para a Covid-19 nos últimos dois anos da pandemia.

### Ensaios clínicos sobre medicamentos órfãos

Atualmente, 3.500 ensaios clínicos estão em andamento na Espanha e, destes, mais de 700 (19% do total) estão sobre medicamentos potenciais para doenças raras ou infrequentes. Em outras palavras, doenças que afetam menos de uma em cada duas mil pessoas. Portanto, um em cada cinco ensaios é orientado para os medicamentos órfãos, o que reflete "o crescimento que ocorreu nos últimos anos neste campo", que na última década

cresceu 88%.

Martín Uranga detalha que 48,5% são ensaios das fases I e II, que exigem "um nível mais alto de complexidade e possibilitam que os pacientes tenham acesso a novas terapias mais cedo". Para os ensaios da fase III, a porcentagem é a mesma: 48,5%. Além disso, em 90% dos casos, as empresas farmacêuticas são as promotoras desta pesquisa.

Por outro lado, no caso dos medicamentos pediátricos, a Farmaindustria tem uma avaliação positiva do regulamento europeu (Regulamento 1901/2006), que contribuiu para um aumento significativo na P&D (I+D) de novos medicamentos, aumentando o número de produtos administrados às crianças nos últimos 15 anos e "melhorando sua experiência e resposta".

Os números, neste caso, são 500 ensaios clínicos dirigidos à população pediátrica nos últimos cinco anos e as principais áreas terapêuticas têm sido oncologia (20%), vacinas (11%), doenças infecciosas (9,6%), hematologia (8,6%), dermatologia (7,7%) e doenças respiratórias (7,5%). Entre 40 e 50% desses estudos se concentraram nas fases iniciais (I e II) do desenvolvimento de medicamentos.

#### **Investimento da indústria farmacêutica em pesquisa**

Por sua vez, a indústria farmacêutica está cada vez mais comprometida com a pesquisa e o desenvolvimento de

medicamentos na Espanha. Na verdade, os últimos números para 2020 mostram que a Espanha investiu mais de 1,16 bilhões de euros (697 milhões de euros em pesquisa). Este é o valor mais alto, apesar da pandemia, após o recorde de 1.211 milhões de euros em 2019. A Farmaindustria aponta que a taxa média de crescimento anual deste investimento é de 4,2%. "Passou de 460 milhões de euros em 2010 para 697 milhões de euros em 2020", afirmam.

Sem dúvida, Martín Uranga indica que a entrada em vigor em janeiro de 2016 do atual Decreto Real sobre Ensaio Clínico, melhorou muito a legislação anterior, marcou um "antes e depois": menos burocracia, mais agilidade, mais harmonização na documentação exigida... "Contribuiu para dar um forte impulso e ajudou a Espanha a se tornar uma referência internacional em ensaios clínicos", considera ele.

A posição de destaque da Espanha no mapa mundial é "o resultado do trabalho colaborativo" realizado pelas administrações de saúde, hospitais, pesquisadores, comitês de ética, pacientes e a indústria farmacêutica. "Para muitas grandes empresas, a Espanha é o segundo país do mundo onde é realizada a maior parte da pesquisa clínica, apenas atrás dos EUA, e isto permite que nossos hospitais participem dos mais avançados testes internacionais, o que beneficia nossos pacientes acima de tudo", enfatiza o diretor associado de Pesquisa Clínica e Translacional da Farmaindustria.

## **Ensaio Clínico e ética**

### **A corrupção financeira e científica generalizada dos ensaios de drogas psiquiátricas**

*(The pervasive financial and scientific corruption of psychiatric drug trials)*

Whitaker R, Gøtzsche PC.

*Institute for Scientific Freedom* 2022; 23 de março

<https://www.scientificfreedom.dk/wp-content/uploads/2022/03/Whitaker-and-Gotzsche.pdf>

*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaio Clínico 2022; 25(2)*

**Tags:** medicina baseada em evidências, psiquiatria, corrupção, preconceitos em pesquisa, conflitos de interesse, ensaios clínicos tendenciosos,

#### **Resumo**

**Antecedentes:** O projeto de ensaios clínicos de medicamentos psiquiátricos controlados por placebo é muitas vezes tendencioso. Foram avaliados testes cruciais de medicamentos aprovados pela FDA entre 2013 e 2017 para detectar vieses graves, bem como artigos de revisão subsequentes, e o fluxo de dinheiro das empresas para os principais psiquiatras.

**Métodos:** Avaliação crítica e pesquisas em banco de dados sobre fluxo de caixa e vendas a Medicaid e Medicare nos EUA.

**Resultados:** Um comprimido para depressão, quatro comprimidos para psicose e dois tratamentos para discinesia tardia foram aprovados. Todos os artigos sobre os ensaios analisados incluíam funcionários da empresa entre os autores. Os

critérios de inclusão favoreceram as coortes que receberam os fármacos e, com exceção dos estudos de discinesia tardia, todos os ensaios tiveram grupos 'placebo' que foram expostos a efeitos de abstinência. Apesar deste dano iatrogênico, na maioria dos casos o impacto das drogas foi menor do que o efeito clinicamente mínimo relevante. Artigos de revisão subsequentes frequentemente tocavam as novas drogas como tendo vantagens sobre as drogas existentes. Os principais autores (psiquiatras) e informantes tinham recebido quantias substanciais de dinheiro dos fabricantes.

**Conclusões:** Os ensaios e a publicidade de drogas psiquiátricas são um empreendimento comercial cientificamente corrupto. Esta corrupção transforma fármacos que não proporcionam benefícios clinicamente significativos em medicamentos "seguros e eficazes" que geram receitas superiores a um bilhão de dólares durante seus primeiros anos no mercado.

Disponível em inglês no link no cabeçalho.



**Obrigações pós-pesquisa para com a comunidade. Princípios bioéticos declarados, mas não exercidos ou reclamados.**

Sergio Eduardo Gonorazky

*Redbioetica Unesco*, abril de 2022<https://redbioetica.com.ar/octavo-relato-del-dossier-relatos-de-argentina-por-sergio-gonorazky/>

Um exemplo paradigmático: a pesquisa de vacinas para prevenir formas graves e a transmissão da Covid-19 na Argentina.

No novo Relato sobre a Pandemia na Argentina, apresentamos um texto inestimável sobre as obrigações pós-investigação (PROs) relacionadas com os estudos de vacinas realizados na Argentina.

Neste texto Sergio Gonorazky desenvolve um relato detalhado não apenas de como estas obrigações não foram cumpridas com a

comunidade, mas também do significado ético, político e de direitos humanos que elas implicam em termos de valores éticos e obrigações legais.

Um corajoso artigo de opinião que convidamos todos a ler e que contribui para a construção de um mapa da região sobre a pesquisa durante a pandemia, com relatos baseados em fontes e referências devidamente validadas.

O texto está disponível em inglês no link no cabeçalho.

**Centros de pesquisa hospitalares e a indústria farmacêutica: estudo de caso**

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: dependência da indústria farmacêutica, UHN, talassaemia, deferiprona, Ferriprox, ensaio clínico antiético, Apotex, quelação do ferro, pesquisa clínica**

Os hospitais de pesquisa tendem a ser dependentes de doações e subsídios da indústria farmacêutica. Esta dependência levanta problemas éticos. O estudo de caso resumido abaixo [1] ocorreu em um hospital canadense, mas houve casos semelhantes em outras partes do mundo, incluindo os EUA, o Reino Unido e a Europa Ocidental.

A Rede de Saúde Universitária [UHN] em Toronto, o maior hospital de pesquisa e educação em ciências da saúde do Canadá, recebeu entre US\$ 1 milhão e US\$ 5 milhões da Apotex e seu ex-diretor geral, Barry Sherman. Esta rede hospitalar tem uma unidade de talassemia, chefiada pelo Dr. Richard Ward, e essa unidade também recebeu doações da Apotex para programas educacionais e pesquisas. Foi revelado que o Dr. Ward e a Apotex estrategicamente autorizaram a empresa a receber a permissão de comercialização de seu medicamento para a quelação do ferro, o deferiprone.

Um artigo Olivieri, Sabouhanian e Gallie publicado na revista PLOS One [2] descobriu que, entre 2009 e 2015, um grande número de pacientes UHN com talassemia estavam recebendo dois medicamentos quelantes licenciados, que tinham se mostrado seguros e eficazes, mas que foram trocados por um medicamento não licenciado a deferiprona (Ferriprox, Apotex), que não demonstrou proporcionar benefícios diretos. Muitos desses pacientes sofreram efeitos adversos graves (e muitas vezes irreversíveis), e um morreu. É importante notar que o autor deste artigo foi o diretor da unidade de talassemia até 2009.

De acordo com o artigo publicado no PLOS One, pacientes que estavam respondendo adequadamente ao tratamento de primeira linha para talassemia não autorizaram a troca para um produto sem licença. Além disso, os registros médicos dos pacientes não explicam as razões para a troca de medicamento. Muitos desses pacientes sofreram efeitos adversos da deferiprona, incluindo problemas hepáticos, diabetes, e um paciente morreu, e os médicos da UHN, em vez de interromper o tratamento experimental, continuaram a administrá-lo por seis anos ou mais.

Os médicos da UHN se recusaram a explicar quem mudou o tratamento para esses pacientes e a razão. No Canadá, existem apenas duas formas de acessar um medicamento não aprovado: através do Programa de Acesso Especial do Health Canada (SAP) de seu Ministério da Saúde ou através de um ensaio clínico aprovado e registrado. A rota SAP é utilizada quando as terapias convencionais falharam, são inadequadas ou indisponíveis, e esta forma de acesso tem limites de duração e quantidade para atender à emergência. O caso contestado não satisfazia nenhuma dessas condições.

Outra possibilidade é que foi prescrito deferiprona como parte de um ensaio clínico. Funcionários e médicos da UHN fizeram repetidamente esta afirmação, inclusive em trabalhos científicos, e a relataram à FDA. Entretanto, não há registro, uma vez que este ensaio clínico não foi registrado.

Recentemente, a UHN conduziu uma "revisão da prática de quelação" na unidade de talassemia. Entretanto, o "especialista em talassemia" nomeado pelos administradores do hospital, Dr Isaac Odame, tinha recebido apoio financeiro da Apotex, e está intimamente relacionado, pessoal e profissionalmente, com o Dr Richard Ward, o médico responsável pela mudança de medicamento da maioria dos pacientes para a deferiprona. Não é surpreendente, portanto, que a revisão do Hospital não tenha abordado as preocupações de segurança levantadas pelo artigo publicado no PLOS One [2] ou qualquer uma das questões éticas sinalizadas nas diversas cartas escritas aos funcionários do Hospital sobre este assunto. Deve haver uma avaliação externa deste programa por especialistas independentes.

**Fonte do documento**

1. Schafer A, Ethical Problems for Canada's Largest Research Hospital and the Dangers of Institutional Conflict of Interest. *Advances in Medical Ethics* 2022; 8(1). <https://www.longdom.org/articles/ethical-problems-for-canada-s-largest-research-hospital-and-the-dangers-of-institutional-conflict-of-interest-90261.html>
2. Olivieri NF, Sabouhanian A, Gallie BL. Single-center retrospective study of the effectiveness and toxicity of the oral iron chelating drugs deferiprone and deferasirox. *Plos One*. 2019;14(2):e0211942.

## Os polêmicos experimentos da J&J em prisões provocam o ressurgimento de processos judiciais sobre talco para bebês

*(J&J's Controversial Prison Testing Resurfaces in Baby Powder Lawsuits)*

Jeff Feeley

*Bloomberg*, 7 de março de 2022

<https://www.bloomberg.com/news/articles/2022-03-07/j-j-s-controversial-prison-testing-resurfaces-in-baby-powder-lawsuits>

*Traduzido por Beatriz Vejarano Villaveces, publicado em Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags:** : Johnson & Johnson, talco, abuso em pesquisa com seres humanos, amianto, consentimento informado, população carcerária, ensaios clínicos em populações vulneráveis, ensaios antiéticos, Holmesburg, Kligman, J&J

A empresa financiou experimentos com homens, em sua maioria negros, comparando os efeitos do talco e do amianto em sua pele.

De acordo com documentos desclassificados, há mais de 50 anos, quase uma dúzia de homens presos fora da Filadélfia se inscreveram em uma experiência financiada pela Johnson & Johnson. Agora, esses estudos assombram o maior fabricante de produtos de saúde do mundo.

Em um estudo, os detentos foram pagos em troca de injeções com amianto, um possível carcinógeno, para que a empresa pudesse comparar seu efeito dermatológico com o do talco, um componente chave de seu icônico pó de bebê.

Albert Kligman, um dermatologista da Universidade da Pensilvânia, conduziu centenas de experimentos humanos durante duas décadas na prisão Holmesburg, na Pensilvânia. O plano de experimentação, financiado por entidades como a Dow Chemical e o governo dos EUA, incluiu em sua maioria detentos negros e veio à tona pela primeira vez há décadas, tanto em livros como em artigos de jornal. Mas o envolvimento da J&J nos estudos de talco focados no amianto não havia sido noticiado na mídia até agora.

Registros desclassificados de experiências prisionais vieram a luz através de dois processos jurídicos ocorridos no ano passado, no qual se alegava que o pó de talco da J&J causou câncer, e especialistas legais dizem que essa informação poderia se tornar uma prova poderosa em casos futuros, justificando sentenças.

Embora não negando que a empresa tenha contratado a Kligman nos anos 60 para testar o talco para bebês, os funcionários da J&J disseram lamentar o envolvimento da empresa com o dermatologista. Eles observaram, no entanto, que os testes não violavam as normas de pesquisa na época.

"Lamentamos profundamente as condições sob as quais estes estudos foram realizados, que de forma alguma refletem os valores ou práticas empregadas hoje", disse a porta-voz da empresa, Kim Montagnino, em uma declaração enviada por e-mail. "Como a maior empresa de assistência médica do mundo, nossa abordagem transparente e diligente da bioética está no centro de tudo o que prometemos a nossos clientes e à sociedade.

### Os processos sobre o talco são suspensos

Desde 2013, a J&J tem se defendido contra alegações de que seu talco para bebês, durante anos um produto básico nos banheiros das mulheres e dos bebês, continha amianto cancerígeno. A J&J perdeu alguns casos, incluindo um em que pagou US\$ 2,5 milhões em danos, mas também ganhou outros e teve algumas ações judiciais arquivadas.

Em 2020, a empresa retirou seu talco para bebês do mercado americano e canadense, citando o declínio nas vendas. Nos últimos cinco anos, as ações da J&J apresentaram um retorno total de cerca de 36%, uma diferença de cerca de 55 pontos percentuais em relação ao índice S&P 500. Em 2021, a J&J teve um desempenho inferior à S&P pela metade.

Durante anos, advogados de reclamantes sobre o talco pressionaram para a divulgação de registros dos experimentos. Eles não vieram à luz até que um juiz permitiu que os jurados ouvissem os testemunhos sobre os documentos em um caso de 2021 na Califórnia. No ano passado, aquele júri ordenou à J&J que pagasse a uma mulher mais de US\$ 26 milhões, uma parte dos quais indenizações punitivas pela forma como a empresa lidou com sua linha de talcos para bebês.

Pesquisadores estadunidenses determinaram na década de 1950 que o amianto, um mineral comumente encontrado onde o talco é extraído, é um carcinógeno. A J&J tem sustentado firmemente que nunca houve amianto em seu talco, e não concordou em ser responsável por quaisquer danos atribuídos a este produto.

Atualmente, o litígio sobre o talco está suspenso e uma unidade da J&J está em falência. No ano passado, a empresa executou uma manobra controversa conhecida como "Texas Two Step" na esperança de reduzir os custos de litígio sobre o talco. Sob uma lei pró-negócio do Texas, a empresa criou uma unidade de cosméticos separada e a levou à falência. No mês passado, o juiz autorizou a J&J a prosseguir com seus esforços para utilizar o Capítulo 11 para resolver mais de 40.000 casos de câncer.

Em seu processo de falência, os advogados da J&J observaram que a empresa já havia pago mais de US\$ 3,5 bilhões para cobrir acordos e julgamentos concedidos durante os oito anos de litígio de talco. Nos últimos cinco anos, a empresa pagou mais US\$ 1 bilhão para cobrir os custos da defesa nos processos a respeito do talco.

### A conexão Kligman

De acordo com Carl Tobias, professor de direito da Universidade de Richmond que tem acompanhado o litígio, mesmo que a J&J consiga resolver a maioria dos casos sobre o talco através de um processo de falência, é provável que algumas das vítimas optem por não participar do acordo e ir a tribunal. O professor disse que os arquivos dos experimentos poderiam acabar sendo incluídos nas descrições de danos punitivos nos próximos processos.

"É um negócio assustador e os reclamantes vão querer usá-lo para mostrar a maneira com a qual a J&J lidou com sua linha de talco para bebês ao longo dos anos não foi a melhor", disse Tobias. "A J&J se promove como uma empresa familiar. Não me parecem nada gratificantes para as famílias este tipo de experimento.

Embora os jurados estivessem cientes dos resultados do estudo de Kligman sobre o amianto, eles não foram informados de que o experimento tinha sido conduzido em detentos, nem foram informados da raça dos participantes, por medo de influenciar indevidamente os jurados contra a J&J. Isto poderia mudar em processos futuros, disse Tobias.

Joseph Satterley, advogado de queixosos com base na Califórnia, representou Christina Prudencio, a professora da Califórnia que ganhou US\$ 26,4 milhões da J&J no ano passado, depois de alegar que seu uso do talco ao longo da vida a levou a desenvolver um câncer relacionado ao amianto. Ela argumenta que as experiências de talco da Kligman em Holmesburg mostram que a empresa estava preocupada com a presença do amianto em seu talco há décadas.

"Por que outro motivo eles pagariam a Kligman para injetar amianto nos prisioneiros?", perguntou Satterley. "Eles não tiraram o amianto do nada".

### **Provas da detenção de amianto**

Kligman, que veio pela primeira vez a Holmesburg em 1951 para tratar um surto de pé de atleta, rapidamente reconheceu as oportunidades de pesquisa. Os prisioneiros foram pagos entre US\$ 10 e US\$ 300 para participar de seus estudos, disse Allen Hornblum, um ex-assistente social prisional que escreveu o primeiro livro sobre os experimentos. Outros trabalhos prisionais pagavam 25 centavos por dia, disse ele.

De acordo com arquivos desclassificados, em 1971 Kligman recrutou 10 prisioneiros para injetá-los com tremolita e amianto crisotila, juntamente com uma injeção de talco na região lombar.

David Egilman, professor de medicina na Brown University, testemunhou como especialista em nome dos demandantes em vários casos relacionados ao talco, e se referiu ao relatório que Kligman escreveu para a J&J em dezembro de 1971. A forma crisotila do amianto "teve o pior efeito" sobre a pele dos detentos, causando "granulomas, que são células agrupadas que criam um nódulo", disse Egilman. Esses nódulos podem ser um indicador de doença pulmonar ou doenças relacionadas à exposição ao amianto, dizem os pesquisadores.

Os arquivos desclassificados também mostram que Kligman e seus colegas realizaram outros estudos em Holmesburg para

avaliar se o tipo de recipientes usados para armazenar o talco para bebês teve algum efeito sobre a pele.

Em um relatório de 1968, Kligman observou que "50 homens adultos saudáveis foram selecionados entre os detentos da Prisão do Condado de Filadélfia em Holmesburg". Os homens, 44 dos quais eram negros, tinham talco de diferentes recipientes aplicados em sua pele e cobertos com ataduras. Nenhuma das amostras dos diferentes recipientes causou uma reação, escreveu Kligman.

Leodus Jones, um dos prisioneiros que participou de alguns dos estudos de Kligman, disse em uma entrevista de jornal no final dos anos 90 que as injeções deixaram cicatrizes brancas em suas costas. Sua filha ficou chocada quando viu pela primeira vez as consequências humanas dos experimentos.

"Eu tinha quatro ou cinco anos de idade quando vi as costas de meu pai pela primeira vez e estava tão assustada que corri até minha mãe e lhe disse que meu pai havia se transformado em um monstro", disse Adrianne Jones-Alston em uma entrevista.

Jones, que morreu em 2018 aos 74 anos de idade, não se lembrava se ele havia sido submetido a experiências da J&J, disse sua filha. Ela está pressionando a Universidade da Pensilvânia a pagar reparações às famílias dos prisioneiros de Holmesburg que participaram da pesquisa. As experiências de Kligman foram encerradas em 1974, após um protesto público sobre os estudos.

No ano passado, a Faculdade de Medicina da Universidade da Pensilvânia pediu desculpas por endossar a evidência de Kligman e renomeou sua cátedra de dermatologia com o nome de um colega negro. "Penn Medicine pede desculpas pela dor que o trabalho do Dr. Kligman causou aos indivíduos encarcerados, suas famílias e nossa comunidade em geral", disse J. Larry Jameson, reitor da faculdade de medicina, em agosto de 2021.

Kligman, que morreu em 2010, nunca reconheceu a má ação. "Meu uso de detentos pagos como sujeitos de pesquisa nos anos 50 e 60 estava de acordo com o protocolo padrão para conduzir pesquisas científicas neste país naquela época", disse ele ao Baltimore Sun em 1998.

## Vacina contra HPV - feridas e enganadas nos ensaios clínicos

*Ciência e Saúde Natural*, 12 de abril de 2022

<https://cienciaysaludnatural.com/vacuna-contra-vph-lesionadas-y-enganadas-en-los-ensayos-clinicos/>

Extraído do livro "The HPV Vaccine on Trial", de Mary Holland, Kim Mack Rosenberg, Eileen Iorio (Ver <https://www.simonandschuster.com/books/The-HPV-Vaccine-On-Trial/Mary-Holland/9781510710801>)

Em dezembro de 2017, a revista online Slate publicou "What the Gardasil (Merck Lab's HPV vaccine) trials may have missed". Com sua publicação, o artigo suscitou um debate renovado sobre os ensaios clínicos da vacina HPV. A história se concentrou em

Kesia Lyng, uma jovem dinamarquesa que participou de um dos ensaios da Merck em Gardasil, em 2002. A descrição do artigo sobre os ensaios clínicos surpreendeu a muitos, mas trouxe uma sensação de alívio para outras jovens mulheres que, como Kesia, haviam experimentado problemas de saúde após a vacina. Eles poderiam reconhecer sua experiência na dela.

Você pode ler o documento completo clicando no link no cabeçalho.

## Sentenciam Daniel Tejada a 30 meses de prisão e pagamento de multa

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags:** litígio, falsificação de dados de ensaios clínicos, Flórida, fraude, Tellus Clinical Research, CRO

Como relatado por Josh Sullinvan em *Endpoints* [1], um homem da Flórida que falsificou registros de ensaios clínicos por síndrome do intestino irritável, dependência de opióides e nefropatia diabética foi condenado pelo juiz do distrito americano Robert Scola do Distrito Sul da Flórida a 30 meses de prisão e multado em US\$ 2,1 milhões.

A nota de Sullivan [1] acrescenta que Daniel Tejada era gerente de projeto e diretor de estudos da CRO Tellus Clinical Research, e fez parecer que os sujeitos estavam participando dos ensaios quando não estavam. Dois outros pesquisadores da Flórida foram condenados, no mesmo caso, a 46 e 30 meses, respectivamente.

Os julgamentos em questão teriam ocorrido entre fevereiro de 2014 e julho de 2016. Os acusados inscreveram intencionalmente candidatos que não preenchiam os critérios de elegibilidade, falsificaram resultados de laboratório, falsificaram prontuários médicos e alegaram que os pacientes estavam tomando os medicamentos quando não estavam.

A sentença é muito mais branda do que a pena máxima de 20 anos de prisão que poderia ter sido imposta.

### Fonte do documento

1. Sullivan J. Florida man convicted of falsifying clinical trial results sentenced to over 2 years in prison. *Endpoints*, 21 de janeiro de 2022 <https://endpts.com/florida-man-convicted-of-falsifying-clinical-trial-results-sentenced-to-over-2-years-in-prison/>

## Comitês de Ética em Pesquisa

### Desafios e práticas que surgem durante emergências de saúde pública: Uma pesquisa qualitativa sobre comitês de ética

*(Challenges and practices arising during public health emergencies: A qualitative survey on ethics committees)*

Ekmekci, P. E., Güner, M. D., Buruk, B., Güneş, B., Arda, B., & Görkey, Ş. *Developing World Bioethics*, 2022; 1- 11. <https://doi.org/10.1111/dewb.12345>  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dewb.12345>

*Traduzido e resumido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags:** regulação de ensaios clínicos, pandemia, equilíbrio risco-benefício, acesso pós-julgamento, pressão para aprovação de protocolos, investigação antiética, protocolos falhos, Covid-19, Turquia

### Resumo

A dinâmica particular das emergências de saúde pública exige que cientistas e membros de comitês de ética em pesquisa (CEPs) mudem e adaptem seus procedimentos operacionais para funcionar de forma eficaz. Apesar da experiência anterior com pandemias, os CEPs não estavam preparados para se adaptar aos desafios da pandemia da Covid-19. Esta pesquisa de CEPs teve como objetivo obter uma visão e discutir em profundidade as questões mais importantes que enfrentaram durante a pandemia Covid-19.

Os resultados indicam que os principais problemas enfrentados pelos CERs foram: falta/insuficiência de regulação, falta de dados/experiência/conhecimento, revisões descuidadas,

protocolos mal concebidos e má adaptação às medidas de quarentena.

Fatores que ameaçam a autonomia e a independência dos CEPs, o dilema ético de maximizar o bem comum versus proteger os direitos e o bem-estar dos participantes do estudo, compreender as mudanças de projeto e como elas afetam populações vulneráveis, e redefinir o papel dos CEPs para reforçar a confiança na ciência e nas vacinas precisam ser abordados.

### Mais detalhes sobre o conteúdo do artigo

A OMS financiou este estudo, que foi realizado na Turquia. A pesquisa foi enviada on-line para 131 comitês de ética em pesquisa (CEPs) com um total de 1.675 membros, mas apenas 4,43% das pesquisas esperadas foram concluídas. O artigo não especifica quantas respostas foram recebidas, nem quantos comitês de ética foram representados.

Entre os respondentes, 28% disseram que durante a revisão dos protocolos tinham enfrentado os seguintes desafios:

- conciliar os regulamentos emitidos pelo Ministério da Saúde, mantendo a autonomia e independência do CEP (já que alguns projetos tiveram que ser aprovados pelo Ministério),
- revisar os protocolos (falta de conhecimento e informação sobre Covid-19, falta de diretrizes para revisão ética em meio a uma pandemia, e revisões superficiais devido a excesso de trabalho e falta de tempo),
- protocolos incorretos ou mal concebidos,
- problemas éticos na publicação dos resultados (inclusão de autores que não haviam participado do estudo).

Um dos dilemas éticos que os CEPs enfrentaram, que não é tão discutido em condições normais, foi o equilíbrio entre maximizar o bem comum e proteger o bem-estar e os direitos dos participantes do estudo. Um participante declarou que a necessidade de encontrar medidas preventivas e tratamentos o mais rápido possível levou a que a segurança do participante tivesse sido posta de lado. Outro problema foi a falta de princípios éticos para orientar o debate ético em situações de emergência. Eles também mencionaram que os pesquisadores não prestaram atenção ao desenho do estudo, ao bem-estar dos participantes ou aos princípios éticos que devem reger a pesquisa com seres humanos.

Outros entrevistados comentaram que os membros do CEP haviam se sentido pressionados pelos patrocinadores, os meios de comunicação, o público e a administração para agilizar a revisão dos protocolos; e que isto limitou sua autonomia e independência. Além disso, a carga de trabalho e a falta de conhecimento sobre a doença afetaram a capacidade dos CEPs de realizar seu trabalho adequadamente.

Os CEPs foram forçados a continuar atualizando seus conhecimentos e avaliando os riscos e benefícios das pesquisas durante toda a pandemia. Alguns CEPs contavam com especialistas que deveriam se manter atualizados com as informações emergentes sobre a Covid-19.

Alguns entrevistados questionaram a confidencialidade e a privacidade das informações quando as reuniões são conduzidas através de várias plataformas de Internet.

Também foi proposto que as agências reguladoras fortaleçam o treinamento dos CEPs, e/ou que CEPs específicos sejam estabelecidos para avaliar projetos relacionados à pandemia.

Destaca-se que 75% dos entrevistados disseram que o CEP discutiu a necessidade de garantir o acesso às vacinas que poderiam emergir dos ensaios de vacinas Covid-19 realizados no país.

### **Operação de Comitês de Ética em Pesquisa na Colômbia, Costa Rica, Guatemala e México: Projeto Mesoamericano**

*(Operation of research ethics committees in Colombia, Costa Rica, Guatemala, and Mexico: Mesoamerican Project)*

Ángeles-Llerenas A, Thrasher JF, Domínguez-Esponda R, López-Ridaura R, Macklin R

*Salud Pública de México*, 2022;64 (1) :66-75. <https://doi.org/10.21149/12588>

<https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/12588/12185>

**Objetivo.** Compreender a estrutura e os processos dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) nos países mesoamericanos de baixa e média renda. Conhecer as práticas operacionais na avaliação de projetos, necessidades de treinamento e infra-estrutura.

**Material e métodos.** Pesquisa on-line para avaliar as necessidades de treinamento dos CEPs (n=55) identificados na Colômbia (n=11), Costa Rica (n=5), Guatemala (n=5) e México (n=34).

**Resultados.** Os participantes relataram infra-estrutura inadequada para seu bom funcionamento (escritório exclusivamente para arquivos 49,1%, 27/55); pessoal no administrativo insuficiente (47,3%, 26/55), recursos financeiros insuficientes para o monitoramento do local (85,6%, 47/55), para garantir a proteção dos direitos e o bem-estar dos participantes.

**Conclusões.** É necessário investimento em treinamento dos membros do CEP e em infra-estrutura para garantir a conduta ética da pesquisa.

Disponível em inglês no link no cabeçalho.

## Política, Regulamentação, Registro e Divulgação de Resultados

### A FDA adverte que os critérios de inclusão devem ser seguidos

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: violação de critérios de elegibilidade, fraude em pesquisa, Ultragenyx, participação simultânea em múltiplos ensaios clínicos, Fundo de Pesquisa da Síndrome de Rett, participação simultânea em múltiplos ensaios clínicos**

De acordo com Tyler Patchen em Endpoints [1], no início de abril de 2022, a FDA enviou uma carta de advertência a um neurologista infantil por inscrever pacientes em um ensaio clínico sem verificar sua elegibilidade.

A nota de Patchen resumida abaixo diz que este neurologista trabalhou principalmente com doenças neurológicas raras e ultrararas, em colaboração com o Ultragenyx e o Rett Syndrome Research Fund. A FDA tomou conhecimento durante uma inspeção do centro de pesquisa que quatro pacientes que já haviam participado de um ensaio clínico e que estavam participando de outro ensaio envolvendo outro medicamento haviam sido inscritos em um estudo de acompanhamento com rótulo aberto.

O neurologista se defendeu dizendo que quando se trata de ensaios clínicos com pacientes afetados por doenças raras e ultra-

raras, às vezes é permitida a dupla inscrição em ensaios clínicos, e que antes de inscrever os sujeitos ele havia pedido explicações sobre os critérios de exclusão. Disse também que havia alterado os procedimentos operacionais padrão (SOPs) para evitar problemas semelhantes no futuro. Entretanto, a FDA não aceitou suas explicações porque os novos SOPs não incluíam um plano de treinamento para todo o pessoal de pesquisa clínica no local, e apenas o coordenador de pesquisa havia sido treinado.

O neurologista indicou que ele não havia documentado adequadamente uma discussão com o monitor médico sobre critérios de exclusão que ocorreu em 2019, e quando a questão chegou ao patrocinador já havia um novo monitor. Ele disse que o novo monitor lhe pediu para retirar indivíduos de um dos estudos e ele o fez.

#### Fonte do documento

1. Patchen T. A FDA warns pediatric neurologist for failing to check eligibility of trial participants. Endpoints, 19 de abril de 2022. <https://endpts.com/fda-warns-pediatric-neurologist-for-failing-to-check-eligibility-of-trial-participants/>

### As empresas farmacêuticas ocultaram os estudos fracassados de medicamentos para TDAH?

Ashley Bobak, MS

*Loco en América*, 26 de janeiro de 2022

<https://www.madinamerica.com/2022/01/pharma-companies-hid-failed-studies-approval-adhd-drug/>

Editado por Salud y Fármacos

Os pesquisadores documentaram que mais da metade dos testes de medicamentos para transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) não estão incluídos nos pedidos de comercialização apresentados pelas empresas farmacêuticas para o TDAH.

Em um novo artigo no *Journal of Clinical Epidemiology*, os pesquisadores analisaram os processos de tomada de decisão das agências reguladoras de medicamentos e como eles utilizavam testes clínicos ao aprovar um medicamento de liberação prolongada para tratar o TDAH. Os pesquisadores documentaram que mais da metade das aplicações analisadas estavam incompletas, faltando os ensaios clínicos. Eles concluem oferecendo sugestões para melhorar o sistema regulatório de medicamentos, tais como a exigência de transparência total e a inclusão de todos os ensaios relevantes na tomada de decisões, entre outras recomendações.

Os autores, liderados por Kim Boesen do Nordic Cochrane Centre, escrevem:

"Segundo nosso conhecimento, este pode ser o primeiro relatório a investigar sistematicamente se as agências reguladoras de medicamentos tomam decisões baseadas em todos os ensaios clínicos existentes ou apenas em uma amostra selecionada. Em nossa coorte de 13 aplicações de comercialização de metilfenidato de liberação prolongada para tratamento de TDAH

em adultos, identificamos que sete (54%) das aplicações estavam incompletas".

As agências reguladoras de medicamentos, como a US Food and Drug Administration (FDA), baseiam suas decisões sobre a aprovação de novos medicamentos em ensaios clínicos apresentados por empresas farmacêuticas. Quando os ensaios clínicos são patrocinados pela indústria farmacêutica, os ensaios são frequentemente publicados de forma seletiva em revistas médicas.

Os resultados dos ensaios também são frequentemente relatados de forma seletiva. Como resultado, pode haver diferenças nos estudos publicados em revistas médicas, que são acessíveis ao público em geral, em comparação com os dados brutos fornecidos aos reguladores de medicamentos. Os relatórios publicados muitas vezes omitem informações relacionadas aos resultados relatados pelos pacientes e aos danos causados por medicamentos.

Na União Europeia (UE), foi aprovada legislação exigindo a comunicação precisa dos resultados de ensaios de drogas. Entretanto, um estudo recente constatou que mais da metade dos novos ensaios clínicos na UE não cumpriram com esta legislação [2].

Além disso, além das preocupações éticas sobre como os resultados são relatados, as estratégias das empresas

farmacêuticas para recrutar participantes para seus ensaios clínicos também têm sido criticadas como explorando pessoas pobres que estão desesperadas por dinheiro como "cobaias" [3].

Boesen e colegas escrevem:

"Em 2008, foi relatado que 31% dos testes antidepressivos incluídos em novos pedidos de comercialização de medicamentos apresentados à Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) nunca foram publicados em periódicos médicos. A maioria destes ensaios não publicados não favoreceu o antidepressivo e foram considerados "negativos" pela FDA.

Embora a norma internacional exija que todas as empresas farmacêuticas apresentem um documento ao solicitar a autorização de comercialização, incluindo informações relacionadas à garantia de qualidade, dados de ensaios clínicos e estudos não clínicos, tais como estudos toxicológicos, estudos concluíram que este nem sempre é o caso.

Por exemplo, uma revisão dos reguladores de drogas na Europa e no Reino Unido constatou que os ensaios de antidepressivos estavam incompletos e tinham inconsistências internas. Além disso, uma análise de um medicamento contra a gripe descobriu que a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a FDA "ignoraram em grande parte" o maior ensaio em seus processos de aprovação.

No estudo atual, os pesquisadores analisaram documentos de regulamentação de medicamentos disponíveis publicamente relacionados ao metilfenidato de liberação prolongada para TDAH em adultos. As agências reguladoras de medicamentos incluídas nesta revisão são dos EUA, Austrália, Canadá, Japão e Europa.

Os pesquisadores descobriram que faltavam ensaios em sete (54%) das 13 aplicações de medicamentos que eles analisaram. Quando contataram as agências reguladoras de medicamentos para perguntar sobre testes ausentes, a FDA, a Health Canada e a TGA (Australian Therapeutic Goods Administration) não responderam diretamente às suas perguntas. O Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), por outro lado, confirmou que não revisou um julgamento ausente.

Boesen e colegas ilustram o potencial impacto negativo da falta de ensaios utilizando um exemplo em que a FDA aprovou um medicamento ADHD baseado em dois ensaios patrocinados pela Janssen Pharmaceuticals. O revisor médico da FDA expressou preocupação com os riscos do medicamento, destacou riscos cardiovasculares potenciais e sugeriu que um terceiro estudo fosse concluído como condição para a aprovação do medicamento.

Entretanto, esta recomendação foi rejeitada pelo líder da equipe e pelo diretor da divisão relevante da FDA, pois eles não acreditavam que fosse viável ou ético concluir ensaios clínicos adicionais por causa do tempo e da logística envolvidos. Além disso, embora informações sobre quatro ensaios adicionais controlados por placebo tenham sido apresentadas com este pedido, a FDA decidiu não solicitar estes ensaios.

Além disso, o mesmo medicamento para TDAH foi aprovado pela Health Canada com base em um desses ensaios e foi aprovado pela TGA com base em dois desses ensaios, e a TGA também listou os dados relacionados aos efeitos prejudiciais do medicamento a partir de um terceiro estudo patrocinado pela Janssen.

Curiosamente, o pedido de medicamentos foi rejeitado por uma agência reguladora de medicamentos britânica, com base nos resultados dos três ensaios de Janssen, e um dos revisores comentou:

"A totalidade dos dados é portanto fraca, com um julgamento bem sucedido, um julgamento fracassado e um julgamento claramente fracassado".

Estes exemplos enfatizam a importância de incluir todos os ensaios nos processos de tomada de decisão. Como no último caso, a adição do terceiro julgamento "claramente falhado" influenciou a decisão da agência reguladora do Reino Unido de rejeitar o medicamento.

Além disso, a linguagem utilizada nos requisitos para aplicações de marketing de novos medicamentos é amplamente ampla e pouco clara, deixando-a aberta à interpretação. Por exemplo, tanto a FDA quanto a EMA têm diretrizes que estabelecem que todos os testes de medicamentos "relevantes" para poder avaliar o medicamento proposto devem ser incluídos no pedido. A Health Canada utiliza a linguagem "todos os testes cruciais", o que permite às empresas farmacêuticas fazer sua própria interpretação desses termos, e pode incluir apenas aqueles que projetam uma imagem mais favorável do produto.

A falta de clareza na linguagem usada pelas agências reguladoras de medicamentos pode ser entendida se considerarmos a linguagem usada pela agência que as agências reguladoras confiam, o Conselho Internacional para Harmonização (ICH), cuja diretriz afirma que devem ser incluídos ensaios que sejam "relevantes [para avaliar] a eficácia do medicamento".

Boesen e colegas oferecem vários insights sobre o porquê de alguns ensaios clínicos não serem incluídos em documentos públicos, tais como empresas farmacêuticas que deliberadamente optam por excluí-los e o fato de as agências reguladoras de medicamentos não solicitarem explicitamente que todos os ensaios sejam apresentados.

Além disso, eles apontam que as agências reguladoras não fazem suas próprias revisões de bancos de dados de ensaios de medicamentos, mas confiam no material incluído no pedido, as agências reguladoras nem sempre garantem que o que aparece no pedido esteja correto e as próprias agências reguladoras podem decidir excluir certos ensaios, de acordo com seus próprios critérios.

As limitações do estudo incluem sua dependência de documentos públicos e o pequeno tamanho da amostra.

Os autores fazem várias recomendações para melhorar a regulamentação de medicamentos, incluindo maior transparência, inclusão de todos os ensaios de medicamentos relevantes, agências reguladoras conduzindo suas próprias revisões

sistemáticas de bancos de dados de ensaios de medicamentos, esclarecimento das exigências de aplicação para evitar lacunas, responsabilização das empresas farmacêuticas por não submeterem todos os dados, e maior colaboração entre as agências reguladoras de medicamentos internacionalmente.

Outros sugeriram a adoção de um modelo de "relatórios registrados" que são acessíveis ao público e podem ser revisados por pares mesmo antes do início do estudo. Nesses relatórios, as perguntas e critérios da pesquisa devem ser claramente definidos e aprovados pelos revisores antes do início do ensaio do medicamento para evitar possíveis mudanças nos planos de análise após a coleta dos dados.

### **Canadá. Preocupações comerciais podem influenciar se os resultados dos ensaios clínicos são relatados, diz estudo**

*(Commercial concerns may influence whether clinical trials results are reported, says study)*

*Therapeutics Initiative, 21 de março de 2022*

<https://www.ti.ubc.ca/2022/03/21/commercial-concerns-may-influence-whether-clinical-trials-results-are-reported-says-study/>

*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: transparência, medicina baseada em evidências, patrocinadores de ensaios clínicos, manipulação de resultados, acordos de colaboração, publicação condicional de resultados, vies de divulgação de resultados, publicação parcial de resultados**

Um novo estudo da Universidade de British Columbia (BC) publicado na revista *Clinical Therapeutics* [1] revelou que as empresas farmacêuticas que patrocinam ensaios clínicos no Canadá podem influenciar a divulgação de seus resultados. O estudo foi baseado em 34 entrevistas com pesquisadores, coordenadores de pesquisa e membros de comitês de ética em pesquisa (CEPs) na Columbia Britânica, Alberta e Ontário.

"Há muitos incentivos financeiros para [empresas] relatarem resultados positivos e omitirem os negativos", disse um pesquisador com experiência em ensaios clínicos que foi entrevistado para o estudo.

Estima-se que os resultados de 4 em cada 10 ensaios clínicos aleatórios e controlados não são publicados em periódicos acadêmicos, de acordo com uma revisão sistemática anterior. Os ensaios com resultados menos favoráveis para o medicamento em estudo têm menos probabilidade de serem publicados, um fenômeno conhecido como vies de publicação. Consequentemente, os prestadores de serviços de saúde estão mal informados e aumentam as chances de prejudicar os pacientes.

"Nosso estudo descreve as estratégias que as empresas farmacêuticas utilizam para influenciar a publicação dos resultados dos ensaios", diz o autor principal Richard Morrow. "A indústria patrocinadora de ensaios clínicos pode negociar acordos de ensaios clínicos que não protegem totalmente o direito de publicação dos pesquisadores, e quando a empresa controla os dados dos ensaios, é mais difícil para o pesquisador relatar os resultados.

O acordo para a realização de um ensaio com medicamentos só pode permitir que o investigador de um centro publique os dados coletados naquele centro, mas quando nem a empresa patrocinadora do ensaio nem os investigadores principais

### **Referências**

1. Boesen, K., Jørgensen, KJ, Gøtzsche, PC (2021). Los Ensaños Clínicos faltaban en los documentos reglamentarios del metilfenidato de liberación prolongada para el TDAH en adultos: un estudio de caso de documentos públicos. *Revista de Epidemiología Clínica*, 7(3). <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.10.027>  
[https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(21\)00351-6/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(21)00351-6/fulltext)
2. Goldacre, B., DeVito, N. J., Heneghan, C., Irving, F., Bacon, S., Fleminger, J., & Curtis, H. (2018). Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ*, 362(k3218). <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k3218>.
3. Elliott, C. (2017). Commentary on Grady et al.: Using poor, uninsured minorities to test the safety of experimental drugs. *Clinical Trials*. Advance online publication. doi:10.1177/17407774517722126.

publicarem os dados coletados em todos os centros participantes, é improvável que todas as informações importantes sobre os resultados do ensaio sejam conhecidas.

Um pesquisador disse que só participaria de ensaios onde a organização de pesquisa acadêmica compartilhasse acesso a todos os dados do estudo, declarando: "Compartilhar acesso aos dados é [uma] forma de proteção contra a indústria que tenta ocultar informações.

O estudo também descobriu que uma empresa pode interromper um ensaio de medicamentos mais cedo e não relatar seus resultados. De acordo com um pesquisador envolvido em ensaios de câncer que foi entrevistado para o estudo, uma pequena empresa de biotecnologia que obtém resultados negativos em um ensaio poderia até fechar como empresa, sem completar ensaios em andamento ou publicar os resultados.

Em um editorial que acompanha o artigo [2], Jill Maron, co-editora chefe da *Clinical Therapeutics*, reflete: "A influência das empresas farmacêuticas na apresentação dos dados e a aparente complacência das revistas científicas na publicação de estudos negativos, esbateu as linhas entre os fatos e a interpretação tendenciosa desses fatos".

As entrevistas para o estudo foram realizadas entre março de 2019 e abril de 2021, nelas participaram pesquisadores que realizavam ensaios clínicos em medicina cardiovascular, endocrinologia, hepatologia, doenças infecciosas, oncologia, psiquiatria e reumatologia. Nenhuma das entrevistas foi relacionada com os ensaios da Covid-19.

### **Referências**

1. Morrow RL, Mintzes B, Gray G, Law MR, Garrison S, Dormuth CR. Industry Sponsor Influence in Clinical Trial Reporting in Canada: A Qualitative Interview Study. *Clin Ther.* 2022 Mar;44(3):374-388. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.11.019. Epub 2021 Dez 23. PMID: 34955232. (\$\$\$)
2. O editorial que acompanha a revista está disponível em [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(22\)00056-X/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(22)00056-X/fulltext).



## Divulgação de informações sobre ensaios nos EUA, UE e Reino Unido.

(*Trial reporting in the US, EU and UK*).

Evidência dada ao Parlamento britânico pela Cochrane, Transparency International Global Health Programme e TranspáriMED (RRE0024), janeiro de 2022  
<https://committees.parliament.uk/writtenevidence/39638/pdf/>

Traduzido por *Salud y Fármacos*, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags:** transparência, medicina baseada em evidências, sanções por não divulgação de resultados de ensaios clínicos, reprodutibilidade dos resultados, registros de ensaios clínicos, marcos regulatórios de ensaios clínicos, OMS, FDA, marcos regulatórios de ensaios clínicos

### Resumo Executivo

#### Situação atual

- A falta de transparência nos ensaios clínicos mina a integridade e a reprodutibilidade da pesquisa clínica. Isto prejudica os pacientes, mina a saúde pública e desperdiça fundos públicos.
- No Reino Unido, muito progresso foi feito na transparência dos ensaios nos últimos anos, mas ainda há lacunas significativas, particularmente em relação aos ensaios com dispositivos médicos e outros ensaios não-farmacológicos.
- Duas investigações anteriores do Comitê Científico e Tecnológico sobre esta questão recomendaram penalidades pela não comunicação dos resultados dos ensaios, mas até o momento estas ainda não foram aprovadas.
- A experiência regulamentar no Reino Unido, UE e EUA mostra que sanções eficazes são essenciais para garantir que todos os resultados de ensaios clínicos sejam relatados de forma oportuna. Os reguladores americanos começaram recentemente a impor sanções, e os Estados-Membros da UE começarão a fazê-lo a partir do início de 2022. A Organização Mundial da Saúde também recomenda a introdução de sanções.
- A Associação de Pesquisa em Saúde desenvolveu e implementou sua excelente estratégia #MakeItPublic (#TornePublico). A única fraqueza da estratégia é a falta de um plano credível para impor sanções eficazes.

#### Recomendações

1. Implementar fortes sanções para os patrocinadores que não divulgarem os resultados dos ensaios, apoiados por um mecanismo de sanções confiável.
2. Estabelecer publicamente uma data para iniciar a sanção.
3. Conduzir sessões anuais de acompanhamento até que a primeira sanção tenha sido imposta.

#### (Não) relato de ensaios clínicos, integridade da pesquisa e reprodutibilidade

**A falta de relatório resulta em resultados completos.** A não publicação dos resultados de ensaios clínicos sob qualquer forma é uma violação da ética global da pesquisa médica (artigo 36 da Declaração de Helsinque) e, portanto, é claramente uma questão de integridade da pesquisa.

#### Publicação parcial dos resultados e relatórios enganosos.

Nesta apresentação sobre evidências, o termo "publicação parcial

dos resultados" será usado para se referir a casos em que os resultados são divulgados exclusivamente em periódicos acadêmicos, mas não em registros dos ensaios. Esta publicação parcial limita a reprodutibilidade, porque os artigos de periódicos muitas vezes não relatam completamente os resultados dos ensaios. Isso aumenta o risco de que a integridade da pesquisa seja violada, uma vez que os periódicos frequentemente relatam os resultados de um julgamento de forma enganosa. Um estudo amplamente citado que resume 67 artigos de periódicos apresentando resultados de ensaios clínicos [1] descobriu que 58/67 artigos não relataram todos os resultados pré-especificados ou acrescentados silenciosamente após o fato, e apenas 9/67 artigos de periódicos cumpriram plenamente os padrões de integridade de relato.

Outro estudo [2], que também foi amplamente citado, sobre 74 ensaios clínicos de medicamentos antidepressivos revelou que 11/74 ensaios tinham resultados "negativos", ou seja, ensaios que constataram que os pacientes não se beneficiaram dos medicamentos sob investigação ou experimentaram mais danos do que benefícios, foram erroneamente relatados em artigos de periódicos, ou seja, apresentados como se tivessem resultados positivos. Outros 22/74 ensaios "negativos" não foram publicados nas revistas e, portanto, se tornaram invisíveis.

A publicação parcial dos resultados apresenta uma imagem distorcida das provas. Neste caso, 38 ensaios relataram resultados positivos e 36 negativos, mas na literatura científica, 49 ensaios relataram resultados positivos e três negativos.

**Impactos negativos.** Todos concordam que a desinformação e informações enganosas prejudicam os pacientes, minam a saúde pública e desperdiçam fundos públicos. Estas consequências negativas foram descritas em numerosos trabalhos de evidência que foram apresentados para inclusão no estudo do Comitê de Ciência e Tecnologia de 2018 sobre transparência de ensaios clínicos, documentados extensivamente na literatura acadêmica e reconhecidos no relatório de inquérito do Comitê de Ciência e Tecnologia de 2018 [3]. Um relatório de 2017 elaborado pelo Transparency International, Cochrane e TranspáriMED resume a literatura acadêmica sobre danos, analisa as normas e melhores práticas existentes e oferece recomendações políticas relevantes [4]. Portanto, esta apresentação não irá reafirmar as evidências sobre os danos.

**Valor estratégico da transparência.** O Reino Unido pretende tornar-se o primeiro país do mundo a registrar e relatar todos os ensaios clínicos. O ensaio RECOVERY e outros esforços de pesquisa relacionados à Covid-19 mostraram o valor do forte compromisso do Reino Unido com a transparência dos ensaios clínicos, a excelência regulatória e a estreita cooperação entre a MHRA, NIHR, MRC e HRA. Se os planos de transparência forem plenamente realizados, eles podem se tornar outro exemplo de quão atraente o Reino Unido pode ser como um centro global de pesquisa biomédica de vanguarda.

## Regulamentação global

**Padrão global.** As diretrizes da Organização Mundial da Saúde para 2017 estabelecem que todos os ensaios clínicos devem divulgar seus resultados em dois formatos [5]: (1) em um registro de ensaios dentro de um ano após a conclusão, e (2) em uma revista revisada por pares, idealmente dentro de dois anos após a conclusão. De acordo com a OMS, a responsabilidade de garantir a divulgação total e oportuna dos resultados é do patrocinador do estudo, ou seja, da instituição ou empresa que conduz o estudo. A OMS também recomenda que "a legislação ou regulamentos de apoio [incluam] penalidades se um ensaio clínico não for registrado e/ou os resultados não forem relatados". A Declaração de Helsinque (artigo 36) também exige que os resultados de todos os ensaios sejam tornados públicos, mas não especifica um formato, um cronograma ou uma única parte responsável.

## Estruturas legais e regulamentares

**Estrutura no Reino Unido.** A estrutura legal e regulatória britânica que rege o relato de ensaios clínicos trata de forma diferente os ensaios clínicos com e sem fármacos; esta última categoria inclui ensaios de dispositivos médicos e técnicas cirúrgicas, que constituem a grande maioria dos ensaios realizados no Reino Unido.

- **Ensaios de medicamentos.** Pós-Brexit, a antiga regra da UE que exigia a notificação de medicamentos - que nunca poderia ser legalmente aplicada no Reino Unido - não se aplica mais no Reino Unido. A orientação unilateral da MHRA continua a exigir que os patrocinadores de ensaios no Reino Unido (ou seja, entidades comerciais ou não comerciais que patrocinam ensaios, em vez de investigadores individuais) publiquem os resultados dos ensaios sobre medicamentos no registro europeu de ensaios no prazo de um ano após a conclusão do ensaio, até que seja encontrada uma solução nacional de longo prazo. Na prática, o MHRA explicou em setembro de 2020 que "não há legislação em vigor para impor sanções aos patrocinadores". O MHRA não tem poderes legais para sancionar patrocinadores de julgamentos ou para obrigá-los a tornar públicos os próprios resultados. Não há obrigação de publicar os resultados dos testes de drogas em periódicos acadêmicos.

- **Ensaios não-farmacológicos.** Atualmente não há requisitos legais para divulgar os resultados de ensaios sem fármacos. Esta apresentação refere-se de forma um tanto simplista aos ensaios clínicos com medicamentos experimentais (CTIMPs) como "ensaios de medicamentos", e refere-se a todos os outros ensaios como "ensaios não-farmacológicos", refletindo a prática regulatória atual do Reino Unido. Na realidade, uma minoria de ensaios de drogas não são regulamentados como CTIMPs, e uma minoria de ensaios de dispositivos são CTIMPs.

- **Todos os ensaios.** A Autoridade de Pesquisa em Saúde exige que os resultados de todos os ensaios clínicos (farmacológicos e não farmacológicos) sejam divulgados em registros de ensaios, e planeja começar a monitorar a conformidade em breve. Entretanto, não há penalidades por não comunicar os resultados.

**Estruturas regulatórias em outras jurisdições.** Os marcos legais e regulamentares em outras jurisdições se concentram na publicação de resultados em registros de ensaios. Isto porque (a)

a administração destes registros é pública, (b) os prazos para relatórios em registros - ao contrário dos prazos para publicação em periódicos - estão inteiramente sob o controle da entidade que conduz o estudo, e (c) o relatório dos resultados de estudos em registros de estudos clínicos em forma de tabela reforça a reprodutibilidade, porque durante o registro inicial o desenho do estudo deve ser descrito em detalhes, e reforça a integridade da pesquisa porque os registros exigem que os resultados sejam apresentados de acordo com os parâmetros originais do estudo, evitando assim relatórios enganosos, o que muitas vezes afeta as revistas acadêmicas (ver acima). A responsabilidade legal de relatar os resultados geralmente recai sobre o patrocinador institucional do estudo e não sobre o investigador individual que conduziu o estudo. Isto assegura que os resultados devem ser relatados mesmo quando um investigador se muda para outra instituição, se aposenta ou morre. Cada vez mais, sanções estão sendo introduzidas para melhorar a conformidade.

## - União Européia

**Ensaios sobre produtos medicinais.** O Regulamento de Ensaios Clínicos da UE entrará plenamente em vigor até o final de janeiro de 2022. Depois disso, a divulgação dos resultados dos ensaios de medicamentos no registro europeu dentro de um ano após a conclusão do ensaio (reduzido a 6 meses para ensaios pediátricos) será uma exigência legal nacional para patrocinadores de ensaios em todos os 27 Estados membros. As penalidades por falta de comunicação serão definidas e aplicadas independentemente por cada Estado membro. Em alguns países (por exemplo, França e Dinamarca), as possíveis sanções incluem não apenas sanções financeiras, mas também penas de prisão para infratores persistentes. O órgão regulador dinamarquês anunciou publicamente que fará pleno uso de seus novos poderes.

**Ensaios com dispositivos médicos.** Em 2024, o banco de dados Eudamed para dispositivos médicos será lançado sob o Regulamento de Dispositivos Médicos da UE, que introduziu novas exigências de relatórios para certos ensaios de dispositivos médicos a nível europeu.

**Os ensaios de outras intervenções médicas,** incluindo ensaios de técnicas cirúrgicas e fisioterapia, não são regulamentados a nível europeu. Em alguns Estados membros (por exemplo, Alemanha e Espanha) há requisitos legais de longa data em nível nacional para relatar os resultados de tais ensaios em bancos de dados nacionais, mas estes não são registros de ensaios filiados à OMS. Na prática, os reguladores nacionais não parecem impor sanções quando estas leis são violadas.

## - Estados Unidos

**Ensaios de medicamentos e dispositivos médicos.** A Lei de Emendas da FDA de 2007 (FDAAA) obriga a notificação dos resultados de certos - mas não de todos - os ensaios clínicos com drogas e dispositivos médicos no registro de ensaios dos EUA. A responsabilidade legal pelo cumprimento geralmente cabe ao patrocinador, mas no caso de ensaios acadêmicos, um investigador individual pode ser designado como "responsável" pelo carregamento dos resultados. As penalidades previstas na lei incluem, entre outras, uma multa de US\$ 10.000 por cada dia de atraso na divulgação dos resultados do julgamento. A FDA começou recentemente a

aplicar esta lei, enviando cartas de advertência aos responsáveis e dando-lhes 30 dias para carregar os resultados em falta ou então pagar uma multa. Até hoje, em todos os casos, as partes contratadas revelaram os resultados antes do vencimento do prazo, deixando claro que as medidas de conformidade são eficazes.

**Outras provas.** Não há nenhuma exigência legal para relatar os resultados de ensaios clínicos que não são cobertos pela FDAAA, em nenhuma forma. A maioria dos ensaios não se enquadra no âmbito da FDAAA.

#### Referências

1. *The COMPare Trials Project*. Ben Goldacre, Henry Drysdale, Anna Powell-Smith, Aaron Dale, Ioan Milosevic, Eirion Slade, Philip

- Hartley, Cicely Marston, Kamal Mahtani, Carl Heneghan. [www.COMParE-trials.org](http://www.COMParE-trials.org), 2016.
2. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008 Jan 17;358(3):252-60. doi: 10.1056/NEJMsa065779. PMID: 18199864.
  3. House of Commons, Science and Technology Committee. Research integrity: clinical trials transparency. Tenth Report of Session 2017-19, 23 de outubro de 2018 <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmsctech/1480/1480.pdf>
  4. Transparency International. Clinical trial Transparency. Tranparimed, Cochrane Foundation 2017 [https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d\\_def0082121a648529220e1d56df4b50a.pdf](https://docs.wixstatic.com/ugd/01f35d_def0082121a648529220e1d56df4b50a.pdf)
  5. WHO. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials. 18 de maio de 2017. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/clinical-trials/ictrp-jointstatement-017.pdf?sfvrsn=adad9dc4\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/clinical-trials/ictrp-jointstatement-017.pdf?sfvrsn=adad9dc4_2)

### Atrasos significativos na publicação de dados clínicos pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). - um estudo de corte transversal.

*(Substantial delays in clinical data published by the European Medicines Agency - a cross sectional study).*

Paludan-Müller AS, Maclean-Nyegaard IR, Munkholm K.

*J Clin Epidemiol*. 2022 Mar 12;146:68-76. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.02.004

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292351/>

*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags:** Informes de ensaios clínicos, ciência aberta, , viés de publicação, ciência reguladora, transparência dos ensaios clínicos, medicina baseada em evidências, EMA, CSR

publicação em relação ao cronograma planejado da EMA e se este diferia entre as medidas de transparência da EMA e por tipo de apresentação.

#### Resumo

**Antecedentes:** O enviesamento de relatórios é uma grande ameaça à transparência e validade das interpretações de ensaios clínicos, que pode em parte ser mitigada pelo acesso aos relatórios de ensaios clínicos (RECs). A Agência Europeia de Medicamentos (EMA), sob sua Política 0070, pública prospectivamente dados clínicos, incluindo relatórios de ensaios clínicos (REC) que estão incluídos em aplicações de marketing ou processos pós-autorização, e foram estabelecidos prazos para publicação, embora esta prática esteja atualmente suspensa para os medicamentos não relacionados com a Covid-19.

**Resultados:** Identificamos 148 divulgações de dados clínicos contendo dados sobre um total de 1005 ensaios clínicos, dos quais 261 (26%) foram rotulados como ensaios da fase 3. Obtivemos RECs completas para 913 (90,8%) dos testes. O tempo médio de publicação foi de 511 (IQR 411 a 574) dias. Apenas 2 (1-4%) das divulgações foram publicadas dentro do prazo da EMA. O atraso foi menor para divulgações feitas sob as medidas de transparência da EMA para medicamentos para Covid-19, em comparação com sua medida padrão de transparência.

**Métodos:** Realizamos um estudo transversal avaliando o conteúdo e as características de todos os dados clínicos publicados pela EMA sob a política 0070 e o tempo até a publicação. Extraímos o número e as características dos ensaios incluídos na divulgação dos dados, avaliamos o atraso na

**Conclusão:** Os dados clínicos publicados pela EMA sob a Política 0070 continham os CSR de muitos ensaios, mas foram publicados com um atraso considerável em relação ao cronograma da EMA, reduzindo seu potencial impacto sobre o enviesamento de relatórios.

## Especialistas em saúde pedem que os dados dos ensaios clínicos não sejam apagados nas avaliações tecnológicas (Health groups call for end to redacted clinical trial data in technology assessments)

Elisabeth Mahase

BMJ 2022; 376:o149 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o149>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)

**Tags:** editores de revistas médicas, transparência de informação, informação comercial, censura, redigir informação, apagar informação, avaliação de tecnologia

Grupos de pesquisa e ativistas de saúde, tais como Cochrane e TranspariMED, estão convocando revistas médicas para ajudar a pôr um fim às reações nas avaliações e relatórios de tecnologia de saúde escritos por reguladores de medicamentos e dispositivos médicos.

Em uma carta ao Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas [1], seis grupos argumentam que os editores de revistas não devem considerar os dados de julgamento em tais relatórios como publicação prévia. Isto, de acordo com a carta, eliminaria a "suposta justificativa" para a retenção de informações em tais documentos.

Os grupos - incluindo Consilium Scientific, Health Action International, International Society for Drug Bulletins e Transparency International Global Health - destacaram um estudo BMJ Open mostrando que mais de 80% das avaliações do NICE (National Institute for Health and Care Excellence) continham dados apagados, incluindo dados sobre resultados de ensaios clínicos que eram importantes para pacientes, clínicos e pesquisadores [2].

Uma grande parte dessas exclusões foi baseada em uma preocupação generalizada entre os pesquisadores de que a divulgação de dados em um relatório de avaliação de tecnologia de saúde poderia impedi-los de publicar posteriormente os resultados do ensaio em uma revista revisada por pares.

A carta dizia: "Vários periódicos médicos, incluindo o BMJ, nos informaram que os medos dos pesquisadores são infundados...". Entretanto, nem todos os periódicos compartilham esta posição".

Os grupos também pedem às agências de avaliação de tecnologia da saúde que parem de redigir documentos para que pacientes, clínicos e pesquisadores possam ter acesso a todas as informações relevantes.

### Referências

1. Bruckner T. Call for medical journals to support clinical trial transparency.. TranspariMED. 17 de janeiro de 2022. <https://www.transparimed.org/single-post/icjme-hta-transparency>
2. Osipenko L. Audit of data redaction practices in NICE technology appraisals from 1999 to 2019. BMJ Open2021;11:e051812. doi:10.1136/bmjopen-2021-051812. <https://bmjopen.bmj.com/content/11/10/e051812.citation-tools>. pmid:3461568

## Descontinuação antecipada, relatório de resultados e publicação de ensaios clínicos pediátricos (Early Discontinuation, Results Reporting, and Publication of Pediatric Clinical Trials)

Brewster R, Wong M, Magnani CJ et al.

Pediatrics, 2022; 149 (4): e2021052557. 10.1542/peds.2021-052557

<https://doi.org/10.1542/peds.2021-052557>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)

**Etiquetas:** prescrição fora do rótulo, prescrição fora de indicação, interrupção de ensaios clínicos

**Antecedentes e objetivos.** Fatores éticos, epidemiológicos e econômicos são barreiras particulares à pesquisa em crianças. Falta uma visão abrangente dos ensaios clínicos em pediatria, incluindo os fatores que impulsionam sua conclusão e a divulgação oportuna dos resultados. Nosso objetivo era caracterizar a prevalência e os fatores associados à descontinuação precoce, relatório de resultados e publicação de ensaios clínicos pediátricos registrados no ClinicalTrials.gov.

**Métodos.** Análise transversal de ensaios clínicos inscrevendo participantes <18 anos de idade e registrados no ClinicalTrials.gov entre outubro de 2007 e março de 2020. Regressões logísticas multivariadas foram realizadas para avaliar a associação entre as características do estudo e os resultados primários. As informações de publicação foram obtidas da PubMed, ClinicalTrials.gov, Embase e Scopus.

**Resultados.** No total, 11,1% dos ensaios (n=13.200) foram interrompidos prematuramente, sendo a principal razão as dificuldades de inscrição de pacientes. Apenas 23,5% dos ensaios concluídos relataram resultados, e 38,8% foram publicados dentro de três anos após a conclusão. As taxas de

descontinuidade e publicação melhoraram significativamente durante o período de estudo. Entre as fontes de financiamento, os ensaios patrocinados pelo governo (odds ratio ajustado [aOR], 0,72; 95% CI, 0,47-0,97) e os ensaios acadêmicos (aOR, 0,64; 95% CI, 0,50-0,82) tinham menos probabilidade de serem interrompidos do que os ensaios patrocinados pela indústria, e mais probabilidade de serem publicados (governo: aOR, 1,94 [95% CI, 1,52-2,48] acadêmicos: aOR, 1,61 [95% CI, 1,35-1,92). Os pesquisadores acadêmicos foram os menos propensos a relatar os resultados (aOR, 0,34; 95% CI, 0,31-0,52).

**Conclusões.** A interrupção antecipada e a não-comunicação/não-publicação de resultados continuam sendo comuns em ensaios clínicos pediátricos registrados, e foi detectada uma associação com a fonte de financiamento e outras características do ensaio. Esforços específicos devem ser feitos para apoiar a conclusão dos ensaios e a divulgação oportuna dos resultados dos ensaios para fortalecer a medicina pediátrica baseada em evidências.

**Nota do Salud y Fármacos:** Ed Silverman [1] relatou que as empresas tendem a interromper os ensaios por razões comerciais. O problema para muitos médicos é a falta de conhecimento sobre o verdadeiro impacto dos tratamentos ministrados à população pediátrica, tanto a curto como a longo prazo.

**Referência**

1. Silverman E. Harmful and wasteful': Many pediatric clinical trials end early and don't report results. Statnews, 22 de março de 2022

**Entrada em vigor do novo regulamento de ensaios clínicos da UE**

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: CTIS, monitoramento de ensaios clínicos, monitoramento de ensaios clínicos, supervisão de ensaios clínicos, informação de resultados de ensaios clínicos**

Em 31 de janeiro de 2022, entrou em vigor a Regulamentação de Ensaios Clínicos (CTR) aprovada em 2014 (EU-CTR), substituiu a Diretiva de Ensaios Clínicos 2001/20/CE (EU-CTD) que está em vigor desde 2004. O novo regulamento harmoniza os processos de apresentação, avaliação e monitoramento de ensaios clínicos na União Européia (UE). As mudanças neste regulamento se concentram na implementação de um novo Sistema de Informação de Ensaios Clínicos (CTIS), que será gradualmente implantado com vistas a janeiro de 2025, quando se tornará a plataforma europeia para a aplicação, monitoramento e avaliação de ensaios clínicos.

Um artigo publicado no Diário Médico [1] aponta que o objetivo da reforma é tornar a Europa novamente atraente para os ensaios clínicos.

O CTIS destina-se a ser o ponto de entrada único para os patrocinadores e reguladores de ensaios clínicos apresentarem protocolos e relataram os resultados de sua avaliação. Como um banco de dados público, ele será acessível aos profissionais de saúde, aos pacientes e ao público em geral.

O cronograma para a implementação deste sistema pode ser resumido da seguinte forma: "Os Estados-Membros da UE trabalharão com o CTIS imediatamente após o lançamento do sistema, a partir de 31 de janeiro deste ano. Durante um ano, até 31 de janeiro de 2023, os patrocinadores de ensaios clínicos poderão escolher se desejam iniciar um ensaio clínico sob o sistema atual (Diretiva de Ensaios Clínicos) ou através do CTIS. A partir de 31 de janeiro de 2023, a apresentação de novos pedidos de ensaios clínicos através do CTIS será obrigatória e, a partir de 31 de janeiro de 2025, todos os ensaios em andamento aprovados sob a atual Diretiva de Ensaios Clínicos serão regidos pelo novo Regulamento e terão que transitar para o CTIS" [1].

De acordo com o procedimento usual, os patrocinadores dos ensaios clínicos apresentaram pedidos para iniciar ensaios clínicos a cada uma das autoridades nacionais competentes (NCAs) e comitês de ética em cada país para obter aprovação regulatória para conduzir o ensaio clínico. O registro e a publicação dos resultados também foram processos separados a serem feitos em cada país. Usando o CTIS, os patrocinadores poderão solicitar aprovações em até 30 países da UE/Espaço Econômico Europeu – EEE ao mesmo tempo e com a mesma documentação. As informações de teste são integradas no sistema [1].

Em outras palavras, o novo regulamento agiliza a aplicação e monitoramento de ensaios clínicos e seu registro público: todos

os patrocinadores de ensaios clínicos utilizarão o mesmo sistema (CTIS) e seguirão o mesmo processo para solicitar a autorização de um ensaio clínico, independentemente de onde estejam localizados e com qual NCA ou comitê de ética estejam lidando [1]. Para melhorar a eficiência do processo de revisão, o EU-CTR dá aos patrocinadores um máximo de 12 dias úteis para responder a perguntas sobre solicitações ou pedidos de informação [2].

Além disso, todas as empresas patrocinadoras terão agora que usar CTIS/EudraVigilance para todos os relatórios de segurança, e o EU-CTR também aumenta suas obrigações de relatório para desvios de protocolo. Violações graves devem ser relatadas dentro de sete dias, e eventos inesperados que afetem o equilíbrio benefício-risco de um ensaio clínico dentro de 15 dias [2].

O EU-CTR define ainda os requisitos de consentimento livre e esclarecido para várias populações de pacientes vulneráveis e para várias circunstâncias de ensaios clínicos (por exemplo, ensaios em situações de emergência ou de cluster), e atualiza a definição de representante legalmente designado (LDR) [2].

De acordo com a EMA, a autorização e supervisão de ensaios clínicos é de responsabilidade dos Estados-Membros da UE/EEE, enquanto que a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) é responsável pela manutenção do CTIS. E a Comissão Europeia (CE) supervisiona a implementação do Regulamento de Ensaios Clínicos [1].

Monica Gali [3] resumiu as características do novo regulamento da seguinte forma:

- Um procedimento simplificado de aplicação para todos os ensaios clínicos realizados na Europa através do CTIS.
- Um único procedimento de autorização para todos os ensaios clínicos, o que permitirá uma avaliação rápida e abrangente por todos os países interessados da UE.
- A extensão do princípio do acordo silencioso ao processo de autorização, dando maior segurança jurídica a organizações ou indivíduos que realizam ensaios clínicos.
- A transparência dos dados dos ensaios clínicos se tornará a regra. Informações sobre a aprovação, condução e resultado de um determinado ensaio clínico serão disponibilizadas para o público em geral.
- Melhoria da colaboração entre os Estados membros da UE na avaliação de eventos inesperados ocorridos durante os ensaios clínicos, garantindo assim os mais altos padrões de segurança para os participantes em ensaios clínicos europeus. Em última

análise, isto levará a uma melhor compreensão dos benefícios e riscos dos medicamentos autorizados.

Este novo regulamento exige que os resultados dos ensaios clínicos sejam publicados, e cada país precisará estabelecer as medidas necessárias para garantir que isso seja feito. Pesquisas publicadas no BMJ em 2018 revelaram que apenas metade dos ensaios clínicos realizados na UE publicaram resultados no Registro de Ensaios Clínicos da UE no prazo de 12 meses após a conclusão [4].

Till Bruckner, fundador da TranspariMED, acredita que o novo regulamento terá resultados de ensaios clínicos publicados mais rapidamente, reduzindo o risco de perda ou desperdício de resultados, e disse ao BMJ "Os reguladores agora têm uma oportunidade única de focar as mentes, anunciando publicamente quando e como irão impor sanções. Isto permitirá que os patrocinadores tenham um cronograma claro para publicar resultados e colocar em prática sistemas robustos de relatórios" [4].

Um artigo publicado em outsourcing [4] indica que a EU-CTD 2004 foi uma tentativa de harmonizar e padronizar os ensaios clínicos na Europa, mas teve o efeito oposto. Isto se deve, pelo menos em parte, porque a EU-CTD é uma diretiva e não um regulamento, o que significa que cada Estado membro da UE teve que transpor a diretiva para a legislação nacional. Em contraste, o EU-CTR é obrigatório para todos os estados membros da UE, incentiva a colaboração e simplifica os processos.

### Os ensaios multinacionais

Sob o novo regulamento, a avaliação dos pedidos de ensaios clínicos multinacionais deve ser simplificada porque eles só precisam ser aprovados pela Autoridade Nacional Competente (NCA) mais um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) por estado membro. Além disso, o monitoramento de ensaios clínicos será feito de forma coordenada sob a direção de um "Estado membro relator" [2]. Ser um Estado membro relator não é um papel a ser tomado de ânimo leve, pois eles conduzem o processo de avaliação, e se um Estado-Membro relator rejeita a aplicação científica/técnica da Parte I, ela é rejeitada para todos os Estados-

Membros. Portanto, a seleção de um Estado-Membro relator adequado deve ser uma consideração estratégica e precoce [2]. Um dos pontos fracos deste regulamento é que os patrocinadores escolhem o Estado Membro Relator.

Se houver mais de um Estado membro disposto a assumir a responsabilidade do Estado membro relator, os Estados-membros devem concordar, selecionar um deles e informar o patrocinador. Se os Estados membros não chegarem a um acordo, o Estado membro que propõe a empresa contribuinte desempenhará esse papel [2].

O EU-CTR também exige que as empresas patrocinadoras resumam os resultados dos estudos utilizando uma linguagem e um formato que possam ser compreendidos por leigos. A transparência é um princípio central do EU-CTR. É um reconhecimento tácito de que os ensaios clínicos só terão sucesso se os pacientes confiarem no processo [2].

A implementação do regulamento precisará ser acompanhada de perto para ver se ele atinge os objetivos desejados e protege adequadamente os participantes.

### Referências

1. La EMA explica el nuevo reglamento de Ensaios Clínicos que entrará en vigor el 31 de enero x Ensaios Clínicos. Diario Médico, 26 de janeiro de 2022 <https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/politica/la-ema-explica-el-nuevo-reglamento-de-ensayos-clinicos-que-entrara-en-vigor-el-31-de-enero.html>
2. Khera A. Be Prepared: The EU Clinical Trial Regulation Rollout is Underway. Pharmaceutical Outsourcing, 1 de março de 2022. <https://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/584248-Be-Prepared-The-EU-Clinical-Trial-Regulation-Rollout-is-Underway/>
3. Gali M. El reglamento que armoniza los Ensaios Clínicos en la Unión Europea entrará en vigor el próximo lunes. Gaceta Sanitaria, 31 de janeiro de 2022 <https://gacetamedica.com/politica/entra-en-vigor-el-reglamento-de-ensayos-clinicos-para-una-mayor-eficacia-transparencia-y-seguridad/>
4. Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C , et al. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. BMJ2018;362:k3218. doi:10.1136/bmj.k3218 pmid:30209058

**Extensão da diretriz sobre o plano de análise estatística para ensaios clínicos em fase inicial**  
(*Early phase clinical trials extension to guidelines for the content of statistical analysis plans*)

Homer V, Yap C, Bond S, Holmes J, Stocken D, Walker K et al.  
*BMJ* 2022; 376 :e068177 doi:10.1136/bmj-2021-068177

*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: interpretação de ensaios clínicos, validade científica, ICH**

Este documento fornece orientação para os planos de análise estatística de ensaios clínicos em fase inicial, assegurando que os requisitos mínimos a serem incluídos nos relatórios de análise sejam especificados, detalha requisitos adicionais de relatórios (11 novos elementos) e modificações (25 elementos) às orientações existentes. Esta nova orientação recebeu contribuições de várias partes interessadas.

As conclusões dos ensaios clínicos da fase inicial têm implicações para todos os ensaios clínicos subsequentes. Portanto, esses estudos devem ser realizados com os mais altos padrões de rigor e qualidade para garantir que sejam tomadas as decisões corretas.

O Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos para Uso Humano (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) publicou a Diretriz E9 (ICH E9), que afirma que "embora as fases iniciais do desenvolvimento de medicamentos consistam principalmente de ensaios clínicos de natureza exploratória, os princípios estatísticos também são relevantes [1]. Como os ensaios clínicos da fase inicial utilizam modelos estatísticos, devem ter planos de análise estatística de qualidade que incluam parâmetros estatísticos adicionais e critérios de progressão para fases posteriores de pesquisa, devem estar em vigor, por isso os estatísticos têm um papel fundamental no desenho do ensaio [2,3], e na condução das análises dos ensaios clínicos da fase inicial.

Este artigo descreve o desenvolvimento da extensão das orientações publicadas sobre o conteúdo dos planos de análise estatística para estender sua aplicabilidade à fase inicial dos ensaios clínicos. Estas recomendações destinam-se a orientar os autores de planos de análise estatística para estudos de fase inicial, independentemente do desenho do estudo (fase I baseado em regras, baseado em modelos, ensaios assistidos por modelos ou aleatorizados; ou fase II de desenhos de um único braço). Os

ensaos aleatórios da Fase II estão fora do escopo desta extensão, pois são cobertos pelas diretrizes para planos de análise estatística de ensaios aleatórios.

**A título de resumo**

- A orientação para o conteúdo dos planos de análise estatística (SAPs) para ensaios clínicos foi publicada em 2017 e se concentrou em ensaios controlados aleatórios de estágio tardio.

- As diretrizes existentes foram ampliadas para estender sua aplicabilidade aos ensaios clínicos da fase inicial (fase I e fase II não aleatorizadas).

- Esta extensão se baseia nas diretrizes existentes: uma busca abrangente de protocolos publicados, planos de análise estatística e diretrizes para planos de análise estatística; uma pesquisa de financiadores e reguladores de ensaios clínicos; uma pesquisa de que os estatísticos fazem atualmente nas Unidades de Ensaios Clínicos registradas na Colaboração de Pesquisa Clínica do Reino Unido; uma avaliação crítica e uma reunião de revisão de especialistas; e um projeto piloto das diretrizes propostas.

- Dos 55 pontos originais da orientação existentes sobre o conteúdo dos planos de análise estatística, 30 permaneceram inalterados, 25 foram modificados e 11 novos pontos foram propostos para tornar a orientação mais abrangente e mais adequada para ensaios clínicos em fase inicial.

**Referências**

1. European Medicines Agency. ICH E9 - Statistical Principles for Clinical Trials. ICH Guidel, 2006
2. Yap C, Billingham LJ, Cheung YK, Craddock C, O'Quigley J. Dose transition pathways: The missing link between complex dose-finding designs and simple decision-making. *Clin Cancer Res* 2017;23:7440-7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0582. pmid:28733440Abstract/FREE
3. Wheeler GM, Mander AP, Bedding A, et al. How to design a dose-finding study using the continual reassessment method. *BMC Med Res Methodol* 2019;19:18. doi:10.1186/s12874-018-0638-z. pmid:30658575

**Espanha. As empresas farmacêuticas elaboram o primeiro código para regulamentar o tratamento dos dados dos pacientes em ensaios clínicos**

Andrea Muñoz

*ABC*, 25 de fevereiro de 2022

[https://www.abc.es/sociedad/abci-farmacenticas-elaboran-primer-codigo-regula-tratamiento-datos-pacientes-ensayos-clinicos-202202251233\\_noticia.html](https://www.abc.es/sociedad/abci-farmacenticas-elaboran-primer-codigo-regula-tratamiento-datos-pacientes-ensayos-clinicos-202202251233_noticia.html)

A Agência Espanhola de Proteção de Dados (AEPD) e a Farmaindustria apresentaram um regulamento que cumpre com as normas exigidas pela União Europeia nesta área.

"A proteção de dados não pode ser um obstáculo à realização de pesquisas científicas", disse Mar España Martí, diretor da Agência Espanhola de Proteção de Dados (AEPD), na sexta-feira. Suas palavras foram proferidas durante a apresentação do "Código de conduta que regula o processamento de dados

personais no âmbito dos ensaios clínicos e outras pesquisas clínicas e farmacovigilância", que foi promovido pela Farmaindustria.

Trata-se do primeiro código de conduta no campo farmacêutico em nível europeu que estabelece como os patrocinadores de ensaios clínicos com produtos medicinais e organizações de pesquisa contratadas (CROs) devem aplicar o regulamento de proteção de dados. "Ela contribui para a correta implementação

do regulamento. Representa também uma oportunidade de ter um conjunto de regras que cumpram com a correta aplicação da proteção de dados", explicou España. Ele também destacou a relevância deste documento em vista da aprovação do código europeu.

Por sua vez, Humberto Arnés, diretor geral da Farmaindustria, disse que o objetivo principal é atingir os "mais altos padrões" em termos de proteção de dados, ressaltando que se destina a todas as entidades, "sejam elas membros da Farmaindustria ou não". Quanto às vantagens, ele disse que serão principalmente para os pacientes: "Eles terão uma garantia no tratamento de seus dados pessoais no campo da pesquisa e farmacologia".

Embora seu escopo de aplicação seja nacional, ele aspira a ser uma referência em nível europeu, pois é o primeiro código de seu tipo a ser aprovado na Europa. "Nasceu com a vocação de se tornar uma referência em nível europeu", reconheceu Ana Bosch, diretora do departamento jurídico da Farmaindustria. "Aqueles

que aderem ao código de conduta justificam a diligência que as empresas devem ter em termos de proteção de dados", acrescentou Julián Prieto, vice-diretor geral para promoção e autorizações da AEPD.

Em resumo, o escopo de aplicação do código abrange atividades de processamento de dados pessoais no contexto da pesquisa clínica em geral, e de ensaios clínicos em particular. Também cobriria atividades ligadas ao cumprimento das obrigações impostas pelas atuais regulamentações de farmacovigilância para a detecção e prevenção de efeitos adversos de medicamentos já existentes no mercado. Há também a possibilidade de revisão a cada quatro anos ou antes, "se as necessidades assim o exigirem", a fim de ajustar o conteúdo às mudanças que possam surgir.

O código está disponível neste link  
<https://www.aepd.es/es/documento/codigo-conducta-farmaindustria-cc-0007-2019.pdf>

### O setor privado se beneficiará da pesquisa sem fins lucrativos na Itália.

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: pesquisa pública, acordos público-privados, incentivos para a indústria farmacêutica, aplicações de marketing, solicitação de comercialização, AIFA**

Conforme publicado por Osborne Clarke [1], um novo decreto do Ministério da Saúde entrou em vigor em 3 de março de 2022 para "facilitar e apoiar a realização de ensaios clínicos de medicamentos e estudos observacionais patrocinados por entidades sem fins lucrativos, bem como para regular a transferência de informações e resultados desses ensaios sem fins lucrativos para que possam ser incluídos nos pedidos de comercialização" (decreto de 30 de novembro de 2021, publicado no Diário Oficial em 19 de fevereiro de 2022). O comentário de Clarke é resumido abaixo.

Este decreto permite que as empresas farmacêuticas utilizem os dados e resultados de ensaios clínicos realizados por organizações sem fins lucrativos para fins de registro. A disposição em vigor até então (decreto no. 17/2004) impedia a transferência de tais dados e alguns acreditam que ela limita os investimentos das empresas farmacêuticas na Itália.

A nova lei estabelece, entre outras coisas, que:

- Ensaios clínicos sem fins lucrativos (que se enquadram na definição do Art. 2, para. 2, n. 2 do Regulamento (UE) 536/214), devem obedecer a alguns requisitos específicos, tais como (i) não objetivar o desenvolvimento industrial ou comercial de medicamentos; (ii) o patrocinador deve ser uma organização de pesquisa ou saúde pública, uma entidade sem fins lucrativos ou outra entidade, desde que cumpra as disposições do decreto; (iii) o patrocinador não deve ser o titular da autorização de comercialização (AIM) do medicamento em pesquisa, nem ter um interesse financeiro com o titular da AIM; (iv) o patrocinador deve ser o único proprietário dos dados e resultados do ensaio;

- Estudos observacionais sem fins lucrativos (que se enquadram na definição do art. 2, parágrafo 2, n. 4 do Regulamento (UE)

536/214) também devem atender aos quatro requisitos mencionados acima para ensaios clínicos sem fins lucrativos. Dentro de 30 dias após a entrada em vigor do decreto, a Agência Italiana de Medicamentos (AIFA) publicará novas diretrizes para a classificação e a realização de estudos sobre medicamentos aprovados;

- se os dados/resultados dos ensaios clínicos realizados por entidades sem fins lucrativos que são transferidos forem utilizados para o registro de um ou mais medicamentos, na Itália ou em outro Estado, o destinatário dos dados é obrigado a suportar e reembolsar todos os custos diretos e indiretos relacionados ao ensaio, juntamente com os honorários da AIFA e os dos comitês de ética competentes;

- o valor dos dados/resultados a serem transferidos deve ser estabelecido por um especialista em patentes (registrado no registro de consultores em propriedade industrial ou na Ordem dos Advogados) nomeado conjuntamente pelo cedente e pelo cessionário, levando em conta sua exploração comercial prevista;

- a transferência dos dados/resultados é regida por um acordo específico entre o promotor e o cessionário, que deve ser enviado à AIFA e aos comitês de ética competentes; e como resultado da transferência, o cessionário assume todas as responsabilidades relacionadas à gestão dos dados.

A AIFA ainda tem que esclarecer muitos detalhes sobre a implementação deste decreto.



**Fonte do documento**

1. Clarke O. The transfer of Data of non-profit clinical trials to pharmaceutical companies is now allowed in Italy. Lexology, 5 de

abril de 2022

<https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=f38e23c4-b52a-4950-b32e-5d75677d60b5>

## **As diretrizes de ensaios clínicos da FDA compartilham as metas da Administração Biden para avançar no desenvolvimento de tratamentos para o câncer.**

*(FDA clinical trial guidances share Biden Administration's goals for advancing development of cancer treatments)*

FDA, 1 de março de 2022

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clinical-trial-guidances-share-biden-administrations-goals-advancing-development-cancer>

*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: ensaios clínicos oncológicos, ampliar a participação de adultos, Cancer Moonshot, corte de ampliação, protocolos**

As recomendações da FDA à indústria e ao Câncer Moonshot pretendem melhorar a vida dos pacientes e de suas famílias.

Em 1º de março de 2022, a FDA publicou três diretrizes finais para a indústria farmacêutica que se relacionam com a realização de ensaios clínicos anticancerígenos, e seus objetivos são semelhantes ao esforço anunciado pelo Presidente Biden para renovar e desenvolver sua iniciativa de 2016 "Cancer Moonshot" para facilitar o progresso contínuo na prevenção, detecção, pesquisa e tratamento de pacientes com câncer.

O Presidente, inspirado pelos avanços médicos desde 2016 neste campo, estabeleceu as seguintes metas para esta nova iniciativa: reduzir a taxa de mortalidade por câncer em pelo menos 50% nos próximos 25 anos; melhorar a experiência dos pacientes que vivem e sobrevivem ao câncer e suas famílias; e, através desta iniciativa e outras atividades, acabar com o câncer como o conhecemos hoje.

"Com as ações de hoje, a FDA está recomendando a adoção de princípios importantes, incluindo a abordagem de desigualdades, direcionando os tratamentos certos aos pacientes certos, acelerando o progresso para controlar os cânceres mais mortais e raros e aprendendo com a experiência de todos os pacientes", disse o Dr. Richard Pazdur, Diretor do Centro de Excelência em Oncologia da FDA. "Todos estes princípios são comuns à missão do Câncer Moonshot".

A primeira diretriz "Inclusão de Adultos Idosos em Ensaios Clínicos do Câncer" (Inclusion of Older Adults in Cancer Clinical Trials, Disponível em <https://public-inspection.federalregister.gov/2022-04399.pdf>), fornece recomendações para patrocinadores e comitês de ética em pesquisa para incentivar a inclusão de adultos idosos, com 65 anos ou mais, em ensaios clínicos de medicamentos contra o câncer. Recomenda-se a inscrição de adultos idosos em ensaios clínicos de câncer em fase inicial, se apropriado, para obter informações para informar estudos em fases posteriores. Também inclui recomendações para a concepção de ensaios, estratégias de recrutamento, coleta de dados e o desenvolvimento e relatório de resultados com base em faixas etárias mais jovens para incentivar a inscrição desta população historicamente excluída.

É vital incluir adultos mais velhos em ensaios clínicos porque sua resposta aos medicamentos e sua toxicidade podem ser diferentes das de pacientes mais jovens. Os adultos mais velhos frequentemente têm outras doenças ou condições e podem estar tomando medicamentos que podem afetar a eficácia do anti

cancerígeno ou outros medicamentos que estão tomando, e também podem afetar a incidência e a gravidade dos eventos adversos. Também pode haver diferenças importantes entre a eficácia dos medicamentos em pacientes adultos mais velhos em comparação com a população mais jovem ou com a população em geral.

O segundo guia da indústria "Coortes de Expansão: Ensaios Clínicos com Seres Humanos Para Acelerar o Desenvolvimento de Medicamentos Oncológicos e Biológicos" (Expansion Cohorts: Use in First-in-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics disponível em <https://public-inspection.federalregister.gov/2022-04397.pdf>), fornece orientação sobre o projeto e a condução de ensaios com múltiplos coortes de expansão que permitem o acúmulo simultâneo de pacientes em coortes diferentes para avaliar a segurança, farmacocinética e atividade antitumoral dos primeiros medicamentos oncológicos humanos. Empresas farmacêuticas e pesquisadores podem usar ensaios com desenho de coorte de expansão para avaliar muitos aspectos diferentes de um medicamento em um único ensaio clínico, racionalizando efetivamente o desenvolvimento clínico do medicamento. (Nota de Saúde e Medicamentos. Coortes de expansão são coortes de sujeitos que são recrutados simultaneamente, onde coortes individuais avaliam diferentes aspectos da segurança do medicamento, farmacocinética e atividade antitumoral).

Nesta orientação, a FDA faz recomendações a respeito:

- as características dos medicamentos mais adequados para inclusão em um ensaio de coorte de expansão múltipla;
- as informações a serem incluídas em aplicações para conduzir pesquisas experimentais de novos medicamentos para apoiar o projeto de coortes de expansão individual;
- ao interagir com a FDA no planejamento e condução de estudos de coorte de expansão múltipla; e
- salvaguardas para proteger os pacientes inscritos nestes estudos de coorte de expansão.

Finalmente, o guia intitulado "Protocolos Mestres: Estratégias eficientes de desenhos de ensaios clínicos para acelerar o desenvolvimento de medicamentos oncológicos e biológicos" (Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics" disponível em <https://public-inspection.federalregister.gov/2022-04398.pdf>) aborda o desenho de protocolos mestres, incluindo informações sobre o que os patrocinadores devem submeter à FDA ao utilizar este desenho de ensaio. Também se descreve como os

patrocinadores devem interagir com a FDA para facilitar a revisão eficiente e mitigar os riscos para os pacientes. Esses ensaios clínicos podem ajudar a acelerar o desenvolvimento clínico de um medicamento para tratar o câncer porque permitem que mais de um medicamento ou produto biológico sejam avaliados em uma única investigação, mais de um tipo de doença ou mais de uma população de pacientes sob uma única estrutura de ensaio clínico.

A abordagem padrão para gerar evidências se tornou mais cara e difícil de executar e, conseqüentemente, as respostas a importantes questões clínicas são frequentemente adiadas. Protocolos mestres bem projetados podem fornecer respostas mais rápidas e eficientes do que os ensaios clínicos tradicionais.

### **Desenvolvimento de medicamentos com foco no paciente: A FDA finaliza a orientação sobre a identificação do que é importante para os pacientes**

*(Patient-focused drug development : FDA finalizes guidance on identifying what's important to patients)*

Joanne S. Eglovitch

RAPS, 28 de fevereiro de 2022

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/2/pfdd-fda-finalizes-guidance-on-identifying-whats-i>

*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: participantes em ensaios clínicos, leis de saúde do século XXI, experiências dos pacientes, decisões regulatórias, NORD, BIO, voz dos pacientes**

No final de fevereiro, a FDA finalizou a orientação para ajudar os patrocinadores a coletar e submeter informações "importantes" fornecidas pelos pacientes e seus cuidadores para desenvolver produtos médicos sob a iniciativa de desenvolvimento de medicamentos centrados no paciente (PFDD) da agência. A orientação final esclarece como a indústria pode interagir com a agência para obter informações sobre a experiência do paciente.

A orientação contém pequenas revisões de uma minuta publicada em outubro de 2019. De modo geral, os principais grupos da indústria apoiaram a orientação, enquanto a reação entre os grupos de defesa dos pacientes foi mista.

O guia final é o segundo de uma série de quatro documentos PFDD exigidos pela Lei de Curas do Século 21.

O objetivo da orientação é "apresentar métodos de pesquisa e melhores práticas para identificar o que é importante para os pacientes com relação à carga da doença, carga do tratamento e benefícios e riscos no gerenciamento da doença", disse a FDA em um aviso publicado no Registro Federal.

A versão final reordena algumas das seções e substitui a Tabela 1 sobre tipos de entrevista pela Tabela 1 sobre os pontos fortes e limitações potenciais dos métodos de entrevista, tais como presencial, telefônica, on-line e videoconferência virtual. Também muda o título da seção sobre "considerações especiais na obtenção de dados de populações específicas" para "gerenciamento de barreiras ao fornecimento de dados auto-relatados" e revisa o texto da seção.

#### **A indústria está satisfeita com o guia**

Durante o período de comentários sobre a minuta, a agência recebeu 84 comentários de grupos da indústria, grupos de defesa de pacientes e indivíduos. Os principais grupos farmacêuticos e um grupo de pacientes expressaram satisfação com a orientação,

Devido à complexidade destes ensaios e seu potencial impacto regulatório, é importante que a FDA forneça esta orientação sobre como conduzir ensaios bem projetados que protejam a segurança do paciente e obtenham os dados de qualidade necessários para apoiar a aprovação do medicamento.

**Nota da Salud y Fármacos:** É questionável por que há tanto interesse em promover o tratamento do câncer e tão pouco em preveni-lo. O tratamento não é apenas caro, mas também inflige dor às pessoas afetadas e suas famílias. Seria muito mais desejável investir todos esses recursos no controle de substâncias cancerígenas no meio ambiente, nos locais de trabalho e nos alimentos. Como seu nome sugere, a FDA tem a responsabilidade de controlar a produção de alimentos e, portanto, todos os produtos químicos utilizados nesse processo.

enquanto outro disse que não era suficiente para atender às necessidades dos pacientes.

A Pfizer escreveu que "aplaude o compromisso da FDA de incorporar melhor a voz do paciente no desenvolvimento e avaliação de medicamentos, e apóia os esforços da Agência para esclarecer métodos para identificar o que é importante para os pacientes e avançar no uso de dados de experiência do paciente (PED) para informar a tomada de decisões regulamentares".

A Pesquisa Farmacêutica e os Fabricantes da América (PhRMA) concordaram. O grupo disse que "apóia os esforços da FDA para incorporar sistematicamente a voz do paciente no desenvolvimento de medicamentos e na tomada de decisões regulatórias, e parabeniza a Agência pela liberação da segunda de quatro rascunhos de diretrizes sob a Carta de Objetivos PDUFA VI". A indústria biofarmacêutica atribui grande importância ao envolvimento de pacientes, parentes e cuidadores como partes interessadas importantes no processo de desenvolvimento de medicamentos. As perspectivas dessas partes interessadas podem apoiar a avaliação dos benefícios e riscos, ajudar a avaliar o tratamento e o que seria um resultado clinicamente significativo, e fortalecer a tomada de decisões regulamentares".

A Organización de la Industria Biotecnológica (BIO) escreveu que "aprecia que a agência tenha incluído múltiplos exemplos ao longo do documento". Os exemplos são abundantes, fáceis de entender e representam, em grande parte, cenários realistas. Acreditamos que a orientação é clara e útil, e detalha considerações-chave e métodos para identificar o que é mais importante para os pacientes".

Na mesma linha, a National Organisation for Rare Disorders (NORD) disse que "apóia os esforços da FDA para incorporar a perspectiva do paciente no desenvolvimento de produtos médicos e na revisão regulatória de produtos". A este respeito, agradecemos que a ênfase desta minuta de orientação seja na identificação do que é mais importante para os pacientes em termos de anúncios de tratamento de doenças".

No entanto, um grupo de pacientes, a Comunidade de Apoio ao Câncer, disse que a orientação "fica aquém" na avaliação do que é importante para os pacientes. Eles escreveram "reconhecemos que as metodologias de pesquisa descritas neste Guia não são exaustivas, no entanto, pedimos à FDA que revise este Guia para melhor orientar as partes interessadas na determinação do que é mais importante para os pacientes".

### **Esclarecimento sobre a interação precoce**

Entretanto, uma das críticas foi que faltava clareza nas orientações sobre métodos para o envolvimento precoce com a agência para discutir a experiência do paciente.

A minuta afirma que "a FDA encoraja as partes interessadas a considerar a coleta de dados de experiência do paciente sobre o peso da doença e o peso do tratamento, e a interagir antecipadamente com a FDA para obter feedback da divisão relevante da FDA que será responsável pela revisão".

Tanto a Pfizer quanto a Organização da Indústria Biotecnológica (BIO) pediram mais orientação sobre as vias corretas para solicitar reuniões de interação antecipada com a FDA, enquanto a Organização Nacional para Distúrbios Raros (NORD) disse que é necessária orientação adicional sobre se essas primeiras relações seriam consideradas reuniões formais ou informais.

Em resposta, a agência acrescentou uma nota de rodapé afirmando que "além das considerações gerais delineadas nesta orientação, um estudo pode precisar atender a normas legais e regulamentares específicas que regem a coleta, processamento, retenção e apresentação de dados à FDA para apoiar decisões regulamentares relativas a um produto médico comercializado ou proposto. Esta orientação se concentra em considerações mais gerais que se aplicam a muitos tipos de estudos, e você deve consultar a divisão de revisão apropriada e a orientação relativa a quaisquer outros requisitos aplicáveis".

## **Orientação da FDA sobre o uso da tecnologia digital em ensaios clínicos**

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: estudos descentralizados, coleta de dados à distância, monitoramento contínuo, confidencialidade, privacidade, erros de medição, testes descentralizados, erros de medição**

A FDA considera a tecnologia digital como qualquer sistema que utilize plataformas de computador, conectividade, software ou sensores para atividades relacionadas à saúde. Em 23 de dezembro de 2021, a FDA emitiu um esboço de orientação para fornecer recomendações aos patrocinadores de ensaios clínicos, investigadores, centros e outros interessados sobre o uso da tecnologia digital para coleta remota de dados dos participantes de ensaios clínicos.

De acordo com McGuire Woods [1], a tecnologia digital facilita a coleta remota de dados para ensaios clínicos. Os patrocinadores, centros de pesquisa e investigadores devem garantir que a tecnologia digital seja adequada para o propósito do estudo (levando em conta as características do participante, o projeto do estudo e o desempenho do dispositivo); e também devem analisar seus riscos, incluindo os riscos clínicos associados a erros de medição, ameaças à cibersegurança e à privacidade.

As vantagens da tecnologia em relação às visitas intermitentes a locais de pesquisa clínica são óbvias. Eles evitam viagens frequentes para participantes de ensaios clínicos, o que é especialmente importante para participantes com limitações físicas ou cognitivas, aqueles com limitações de tempo ou aqueles que estão geograficamente dispersos. Além disso, a coleta de dados pode ser contínua ou mais frequente.

De acordo com McGuire Woods [1], a orientação da FDA estabelece o seguinte em relação à seleção de sistemas digitais e à identificação e gestão de riscos.

### **Aspectos a serem levados em consideração ao selecionar a tecnologia digital:**

1. População. Considerar se a educação, idioma, idade e proficiência técnica da população dos ensaios clínicos afetam os resultados confiáveis.
2. Projeto e operação. Devem ser consideradas as necessidades de energia, armazenamento de dados, especificações de desempenho, fatores ambientais, requisitos de privacidade e segurança.
3. Uso de dispositivo pessoal ou dispositivo de teste. Considerar se dispositivos familiares reduzem certos encargos sobre o projeto. Em todos os casos, os dispositivos devem ser alinhados tecnologicamente e fornecidos aos participantes que não possuem um dispositivo qualificado.

### **Identificação de riscos**

A orientação da FDA destaca os seguintes riscos associados ao uso da tecnologia digital em ensaios clínicos que os patrocinadores, investigadores e sites devem considerar:

1. Riscos clínicos. Analisar dispositivos para características físicas que podem causar danos aos participantes; riscos de medições errôneas, especialmente em situações onde as medições fornecem informações para modificar a administração dos produtos sob investigação (por exemplo, glicosímetros); e riscos de cibersegurança que podem afetar a funcionalidade e o armazenamento e transmissão segura de dados.
2. Riscos à privacidade. Analisar o dispositivo quanto aos riscos de que possa revelar informações de saúde protegidas e/ou se tiver vulnerabilidades que possam permitir acesso malicioso. Além disso, determinar se os dispositivos de uso geral, tais como telefones celulares, têm acordos de licença de usuário final ou termos de serviço que permitem o compartilhamento de dados com fabricantes ou outras partes.
3. Consentimento informado. Como em qualquer pesquisa clínica, os participantes devem ser informados sobre os riscos

associados ao estudo. Isto é particularmente importante quando se introduzem dispositivos eletrônicos, que carregam seus próprios riscos. Os pesquisadores devem explicar aos participantes quais informações serão coletadas, as medidas tomadas para garantir a privacidade e a segurança, quaisquer custos potenciais associados à tecnologia digital (por exemplo, taxas de dados em telefones celulares), e quaisquer questões relacionadas a acordos de licenciamento de usuários finais.

### Gerenciamento de risco

A FDA propôs as seguintes orientações para limitar os riscos associados ao uso da tecnologia digital:

1. Preservação adequada dos registros. Quando a tecnologia digital é usada para registrar e transmitir dados, todos os dados devem ser transferidos com segurança e retidos em um repositório eletrônico de dados durável.
2. Treinamento. Todos os participantes e funcionários do ensaio devem ser treinados para usar a tecnologia digital selecionada antes do início do ensaio. O treinamento deve cobrir desde o carregamento de dados, conexão a redes para transmissão, até a resposta a erros na tecnologia.

3. Políticas e planos de contingência. Certifique-se de elaborar e planejar adequadamente políticas de proteção contra a ameaça de não conformidade com as diretrizes da FDA. A seguir estão as principais políticas e planos que os patrocinadores e sites devem estabelecer antes de utilizar a tecnologia digital em ensaios clínicos:

*Políticas e procedimentos de assistência técnica para:*

1. tratar de potenciais questões técnicas, de privacidade e clínicas.
2. monitoramento de segurança, abordando especificamente medidas anormais relacionadas à segurança do paciente.
3. o registro de dados a partir de dispositivos digitais.
4. substituir e reparar hardware quando for detectado malware na tecnologia digital.

### Fonte do documento

1. McGuire Woods. O FDA emite rascunho de orientações sobre tecnologias digitais de saúde em ensaios clínicos. <https://www.jdsupra.com/legalnews/fda-issues-draft-guidance-on-digital-3037478/>

## Recrutamento, Consentimento Livre e Esclarecido e Perspectivas do Paciente

### Enfrentando os novos desafios dos processos de consentimento livre e esclarecido no contexto da pesquisa translacional: o caso do consórcio CARPEM.

*(Facing new challenges to informed consent processes in the context of translational research: the case in CARPEM consortium).*

Jacquier E, Laurent-Puig P, Badoual C, Burgun A, Mamzer MF.

*BMC Med Ethics.* 2021 Mar 2;22(1):21. doi: 10.1186/s12910-021-00592-9. PMID: 33653311; PMCID: PMC7927247.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7927247/>

*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: pesquisa biobanking, consentimento dinâmico, consentimento livre e esclarecido, participação do paciente, pesquisa translacional, reutilização de amostras biológicas, consentimento livre e esclarecido**

### Resumo

**Antecedentes:** No contexto da pesquisa translacional, os investigadores têm utilizado cada vez mais dados e amostras biológicas durante as fases cruciais da pesquisa. Para explorar as práticas de consentimento livre e esclarecido, realizamos uma revisão retrospectiva dos documentos de consentimento livre e esclarecido utilizados nos programas de pesquisa translacional da CARPEM. Esta revisão concentrou-se em detalhar sua forma, seu conteúdo informativo e a conformidade destes documentos com os princípios éticos internacionais e os direitos dos participantes.

**Métodos:** Formulários de consentimento livre e esclarecido (ICF) foram obtidos de pesquisadores da CARPEM. Uma análise de conteúdo focada em informações relacionadas a amostras biológicas e processamento de dados (contexto de amostragem e coleta de dados, objetivos, reutilização, renovação do consentimento), incluindo o tipo de consentimento. Uma avaliação automática da legibilidade das ICFs foi realizada com o software "Flesch Score".

**Resultados:** Após a aplicação dos critérios de seleção, foram analisadas 29 CIFs de 25 dos 49 estudos identificados. Havia três

tipos de autorizações: 11 autorizações amplas, seis autorizações específicas e duas autorizações de auto-exclusão. As pontuações do Flesch mostraram que a maioria dos documentos era muito complexa para que a maioria dos participantes potenciais da pesquisa compreendesse completamente. A maioria das amostras biológicas foi coletada em consultas médicas de rotina, mas o conteúdo informativo sobre o uso secundário de amostras biológicas variou entre os diferentes FCIs. Todos os documentos mencionam como os dados pessoais seriam tratados, mas os FCIs não incluíam informações padronizadas sobre a reutilização de amostras.

**Conclusões:** Nossa revisão dos processos informados do CARPEM mostrou que as práticas poderiam ser melhoradas levando em conta novos métodos de pesquisa translacional. As "FCIs estilo antigo" devem ser adaptadas às estratégias de pesquisa translacional, para respeitar melhor os direitos individuais e os princípios éticos da pesquisa internacional. Neste contexto, teoricamente, uma ferramenta digital que permita o fornecimento de informações dinâmicas e o consentimento dos participantes através de uma plataforma eletrônica interativa pode ser uma boa maneira de promover uma participação mais ativa na pesquisa. Entretanto, sua viabilidade no complexo ambiente de pesquisa com dados e amostras biológicas ainda não foi demonstrada. Alternativamente, o amplo consentimento seguido de feedback dinâmico poderia ser testado.

O artigo está disponível em inglês no link no cabeçalho.

## Incertezas sobre o uso futuro dos dados dos participantes do estudo

*(Uncertainties on future use of study participants' data)*

*Medical Ethics Advisor, abril de 2022*

<https://www.reliasmedia.com/articles/149225-uncertainties-on-future-use-of-study-participants-data>

*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: controle de amostras biológicas, reuso de dados, Regra Comum, Common rule, amplo consentimento, amostras sem identificadores, reuso de amostras, biobancos, bio-repositórios, biobancos**

Os pacientes podem consentir e doar uma amostra biológica (por exemplo, sangue, urina, saliva ou tecido de biópsias ou cirurgias) para o ensaio clínico de seu médico, mas os possíveis usos futuros de tal amostra levantam questões éticas complexas.

Sob a Regra Comum (Common Rule), os pesquisadores podem obter amplo consentimento para o uso futuro de amostras identificáveis, diz Sharon Hoffman, JD, co-diretora do Centro de Medicina Legal da Case Western Reserve University em Cleveland. Assim, se um paciente cuja amostra deve ser usada em um estudo de câncer de cólon de amplo consentimento para o uso futuro da amostra, um pesquisador diferente poderia usar a amostra para um estudo da doença de Alzheimer sem notificar o paciente.

"Um dos problemas é que muitos dos participantes do estudo podem dar amplo consentimento, mas não compreendem o que isso realmente significa, e não pensam em fazer perguntas sobre isso", diz Hoffman.

O paciente médio não tem formação médica, acadêmica ou científica. É improvável que o paciente médio faça perguntas como "Para que tipo de estudos minha amostra poderá ser usada no futuro?" ou "Por quanto tempo a amostra será mantida? Então, para os pesquisadores, o que precisa ser dito sobre isso? "Essa preocupação é levantada com os pacientes de uma forma muito explícita ou de uma forma mais sutil?" pergunta Hoffman.

Pode ser melhor para os pesquisadores perguntar aos pacientes se eles concordam em ter sua amostra utilizada para um estudo específico e depois ter essa amostra destruída. Às vezes os pesquisadores querem manter a amostra indefinidamente, mas essa conversa é mais complicada. "Você não sabe quais tecnologias ou capacidades serão desenvolvidas", diz Hoffman.

Ninguém pode realmente prever como outros irão utilizar a amostra no futuro. "Os formulários de consentimento devem declarar que as amostras serão mantidas para estudos futuros, mas os formulários de consentimento são muitas vezes muito longos. O paciente muito provavelmente não vai ler com atenção", diz Hoffman.

Alguns pacientes podem não querer que sua amostra seja utilizada para certos tipos de pesquisa, tais como estudos sobre tecnologia reprodutiva ou sobre genes associados à violência. "Se você fizer algo que seja controverso, você deve discutir isso com o paciente", diz Hoffman.

Se o paciente se opõe por razões religiosas ou outras, ou devido a preocupações com a estigmatização, o pesquisador deve abordar essa preocupação.

"Os médicos não querem falar sobre as coisas de uma forma alarmista que possa adiar os potenciais participantes da pesquisa. Nem todos os médicos são bem treinados em comunicação ou psicologia, e têm pouco tempo para conversas individuais", observa Hoffman.

Muitas vezes são os enfermeiros ou o pessoal de pesquisa que iniciam as discussões de consentimento, seguindo de perto a linguagem estabelecida.

Não é possível recontactar todos que doaram uma amostra. "As pessoas podem sugerir que toda vez que a amostra for utilizada para um novo estudo, entremos em contato com todos, em vez de obter um amplo consentimento. Mas se você está falando de 1.000 pessoas, e muitas delas mudaram de casa, você não pode fazer isso", diz Hoffman.

Como as amostras são geralmente desidentificadas, os pesquisadores não podem saber a identidade do paciente. "A pesquisa com amostras não identificadas não é coberta pela Regra Comum, portanto não é necessário obter consentimento para qualquer pesquisa com tais amostras", explica Hoffman.

Se a amostra não puder ser ligada ao paciente, os pesquisadores nunca terão que obter permissão dos pacientes, independentemente da natureza do projeto. Se os pesquisadores precisarem fazer perguntas sobre a adequação de um amplo consentimento ou desidentificação, eles podem consultar o comitê de ética em pesquisa (CEP).

"Embora fazer pesquisas sem o consentimento específico dos pacientes possa parecer desagradável, é de vital importância facilitar pesquisas que possam produzir avanços médicos que nos beneficiem a todos", diz Hoffman.

Alguns pesquisadores pedem um consentimento explícito. Isto significa que os dados dos participantes são utilizados para um estudo específico. "Este modelo difere do amplo consentimento, que permite aos pesquisadores usar os dados para fins futuros, não específicos, o que muitas vezes é o caso quando se faz pesquisa com biobancos", diz Vasiliki Nataly Rahimzadeh, PhD, um pós-doutorando no Centro de Ética Biomédica de Stanford.

Em geral, de acordo com Rahimzadeh, o processo de consentimento livre e esclarecido precisa ser melhorado, especialmente quando se trata de explicar aos participantes quais dados serão utilizados e como.

"O compartilhamento responsável de dados é permitir que pesquisadores autorizados acessem dados de qualidade para fazer avançar a ciência de forma significativa, respeitando ao mesmo tempo os valores dos participantes", diz ele.

Os participantes podem considerar alguns tipos de dados mais sensíveis do que outros, tais como informações genômicas. "Para melhorar a transparência, tem havido propostas, pelo menos entre

alguns hospitais universitários, para notificar pacientes quando seus dados podem ser usados para pesquisa", diz Rahimzadeh.

O conceito de um sistema de saúde em aprendizagem depende do tratamento da interação do paciente como uma oportunidade para melhorar a prestação de cuidados através da pesquisa. "Inovações que foram feitas em plataformas de troca de informações sobre saúde utilizando tecnologia de cadeia de bloqueio (*blockchain*), por exemplo, poderiam em breve permitir aos participantes exercer maior controle sobre os dados que compartilham para pesquisas que promovam seus valores e interesses", prevê Rahimzadeh.

Rebecca D. Pentz, PhD, professora de ética em pesquisa no Winship Cancer Institute da Emory School of Medicine em Atlanta, deixa claro aos participantes que nenhuma pesquisa pode ser realizada em suas amostras sem a aprovação do conselho de ética em pesquisa.

"É importante explicar o processo regulatório que garante que somente a pesquisa ética seja conduzida", diz Pentz. Por exemplo, as pesquisas que utilizam quaisquer identificadores pessoais devem justificar seu uso e explicar em detalhes como as informações serão protegidas. Pentz e colegas estudaram recentemente se o consentimento livre e esclarecido presencial ou eletrônico era mais eficaz para os participantes da pesquisa biobank [1]. Eles analisaram 501 pacientes de dois biobancos americanos e não encontraram nenhuma diferença no entendimento do consentimento usando estes dois métodos.

O consentimento eletrônico pode resultar em melhor compreensão por pacientes não-hispânicos de status socioeconômico mais elevado. O consentimento presencial pode melhorar a compreensão e conseguir um maior registro de pacientes hispânicos com menor nível socioeconômico. Os pesquisadores devem considerar manter um processo de consentimento presencial para melhor atender às necessidades de algumas populações.

"Em todos os casos, o consentimento deve ser obtido por uma pessoa bem treinada que interage com o participante potencial de maneira respeitosa e pergunta sobre quaisquer preocupações que essa pessoa possa ter. Cada preocupação deve então ser abordada", diz Pentz.

Alguns participantes estão preocupados que a informação genética possa ser utilizada de forma a estigmatizar um grupo racial ou étnico. "Recomendamos ser francos sobre os abusos do passado ao fazer pesquisas em certas comunidades e as proteções que temos agora", diz Pentz. "Estando conscientes da importância da diversidade, somos ainda mais cuidadosos agora. Os periódicos são mais cuidadosos na publicação de artigos discriminatórios.

Outros candidatos podem fazer perguntas sobre o compartilhamento de amostras com outros países. "Durante o consentimento livre e esclarecido, os pesquisadores devem ser francos e transparentes sobre quem terá acesso às amostras e dados biorepositórios", diz Pentz.

Em particular, os pesquisadores devem revelar se as amostras serão compartilhadas internacionalmente, quais países terão

acesso e se as amostras serão compartilhadas com empresas com fins lucrativos.

"Se nada disso for verdade, pode-se simplesmente dizer que as amostras serão compartilhadas dentro da instituição e ... com outros centros de saúde acadêmicos", diz Pentz.

Os recrutadores devem transmitir a importância das amostras biológicas na busca de novos tratamentos para curar doenças. Em dois estudos anteriores, Pentz e colegas descobriram que a maioria dos participantes potenciais estava bastante disposta a participar [2,3]. Isto era verdade mesmo em um hospital da cidade, cujos pacientes eram os mais carentes.

"Deixamos claro que você pode optar por não participar a qualquer momento, embora as amostras já dadas aos pesquisadores não possam ser devolvidas", diz Pentz.

Jeffrey R. Botkin, MD, MPH, diz que sua impressão é que os participantes da pesquisa não fazem perguntas sobre esta questão porque a maioria das pessoas não entende o que a pesquisa envolve.

"Todos sabemos que o processo de consentimento livre e esclarecido é largamente ineficaz para promover uma compreensão completa dos fatos e implicações da pesquisa proposta", diz Botkin, professor emérito de pediatria da Faculdade de Direito da Universidade de Utah S.J. Quinney.

A maioria dos participantes não sabe o suficiente sobre usos secundários para fazer perguntas. Em um grupo de foco, Botkin e colegas descobriram que o público não sabe que dados clínicos ou tecidos podem ser usados para pesquisa sem sua permissão [4]. Entretanto, ao discutir o processo e as proteções, a maioria dos participantes se sentiu confortável com o sistema e apoiou uma abordagem de opt-out para o consentimento (ou seja, assumindo que todos consentem e oferecendo uma oportunidade para aqueles que desejam retirar o consentimento).

"Seria ideal ter um processo de consentimento mais eficaz para informar melhor os participantes sobre esta e outras questões", oferece Botkin.

Às vezes, os candidatos querem saber se uma empresa se beneficiará de seus dados. É provável que a resposta seja sim.

"Isto desencoraja muitos participantes potenciais". Entretanto, todos nós sabemos que as empresas farmacêuticas, por exemplo, esperam ter lucro", diz Elizabeth Eisenhauer, PhD, RN, professora assistente da Escola de Enfermagem da Universidade de Oakland, em Rochester, MI.

Outros candidatos se perguntam se sua amostra poderia ser usada para pesquisa de clonagem. "Entretanto, eu diria que a maioria dos participantes potenciais simplesmente não tem conhecimento genético ou científico suficiente para fazer estas perguntas", diz Eisenhauer.

Isso significa que as pessoas estão tomando decisões importantes sem conhecimento suficiente. "Em outras palavras, eles estão tomando decisões desinformadas. É antiético para os

pesquisadores obter o consentimento de pessoas que não entendem o que estão concordando", diz Eisenhauer.

Eisenhauer acredita que a legislação deve ser aprovada exigindo que os pesquisadores dêem exemplos explícitos dos tipos de pesquisa que podem ser realizados com informações pessoais ou biospecimens durante o processo de obtenção do consentimento livre e esclarecido.

"Precisamos não apenas de exemplos de pesquisas benéficas que salvam vidas, mas também exemplos de pesquisas controversas", diz Eisenhauer.

Estas informações devem ser fornecidas mesmo que o candidato não saiba solicitá-las. Uma solução possível é uma abordagem por níveis para o consentimento informado. Por exemplo, os indivíduos podem consentir em fornecer uma amostra biológica, mas não dar acesso a seus registros médicos. "O atual estado de consentimento informado para pesquisa com amostras e dados é muito falho", diz Eisenhauer.

Atualmente, se os dados ou amostras não contiverem "identificadores", podem até mesmo não ser considerados

pesquisa humana, mesmo que os dados ou amostras sejam de fato de um ser humano. No caso de pesquisa envolvendo amostras, remover o nome de alguém pode não remover o sentimento de cumplicidade em vários tipos de pesquisa biomédica que alguns consideram antiéticos.

"O fato de um pesquisador remover o nome de uma amostra biológica não significa que ele possa fazer o que quiser com ele", conclui Eisenhauer.

#### Referências

1. Simon CM, Wang K, Shinkunas LA, et al. Communicating with diverse patients about participating in a biobank: A randomized multisite study comparing electronic and face-to-face informed consent processes. *J Empir Res Hum Res Ethics* 2022;17:144-166.
2. Warner TD, Weil CJ, Andry C, et al. Broad consent for research on biospecimens: The views of actual donors at four U.S. medical centers. *J Empir Res Hum Res Ethics* 2018;13:115-124.
3. Pentz RD, Billot L, Wendler D. Research on stored biological samples: Views of African American and White American cancer patients. *Am J Med Genet A* 2006;140: 733-739.
4. Botkin JR, Rothwell E, Anderson R, et al. Public attitudes regarding the use of electronic health information and residual clinical tissues for research. *J Community Genet* 2014;5:205-213.

## Gerenciamento de Ensaios Clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de Interesses

### Os estudos de biologia oncológica podem reproduzir os resultados?

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ética y Derecho* 2022; 25(1)

**Tags: reprodução de resultados científicos, oncologia, tratamentos oncológicos, Errington, ciencia**

Abaixo, resumimos um artigo de Angus Chen publicado no Statnews [1]. A replicação de resultados é a base da ciência, e os biólogos do Centro de Ciência Aberta que se concentram na oncologia queriam descobrir quantos dos experimentos mais influentes sobre o câncer eram reprodutíveis. Eles fizeram 23 estudos e 50 experiências durante quase 10 anos, e acabam de publicar os resultados. Eles não foram capazes de reproduzir 59% dos experimentos, e quando foram capazes de reproduzi-los, o tamanho do efeito foi em média 85% menor do que nos estudos originais, sugerindo que as conclusões dos estudos podem ser muito mais tênues do que se pensava originalmente.

Entretanto, tirar conclusões firmes a partir destes resultados é complicado. Tim Errington, biólogo de câncer do Center for Open Science, uma organização sem fins lucrativos dedicada a melhorar a pesquisa científica, disse que um dos problemas é que a ciência se move rapidamente e nem sempre pára para considerar se precisa ser mais investigada ou se é uma descoberta casual. A repetição de experimentos e a validação dos resultados poderiam indicar quais estudos têm futuro. Mas é um trabalho duro e imperfeito.

Atul Butte, um especialista em saúde computacional da Universidade da Califórnia, São Francisco, elogiou o esforço dos cientistas, mas disse discordar da metodologia utilizada. Butte observou que ao tentar replicar os estudos, foram feitas mudanças nos protocolos experimentais que poderiam influenciar os resultados.

O projeto começou em 2013. Os pesquisadores selecionaram 53 artigos sobre biologia do câncer publicados entre 2010 e 2012 que já haviam sido citados muitas vezes. Estes artigos relataram 193 experiências que a equipe esperava reproduzir, e começaram a reconstruir a experiência de acordo com a metodologia descrita no artigo. Esse foi o primeiro problema.

O trabalho de laboratório é se parece um pouco com cozinha. Sem uma receita clara, é difícil saber exatamente o que fazer, e Errington descobriu que a ciência é atormentada por protocolos experimentais incompletos. Às vezes pequenos detalhes afetam os resultados, tais como a rapidez com que se agita um frasco.

O Centro de Ciência Aberta entrou em contato com os pesquisadores originais de cada estudo que tentaram replicar, na esperança de preencher lacunas, obter dados brutos e reunir informações para refazer suas experiências. Às vezes isso funcionava, disse Errington, mas muitas vezes os laboratórios não se lembravam de como haviam feito o trabalho. Isto obrigou a equipe a desistir de reproduzir alguns experimentos, mantendo 50 desses 193.

Cerca de um terço das vezes, Errington disse que os cientistas não forneceram detalhes ou dados adicionais, ou simplesmente nunca responderam. Olhando para trás no projeto, Errington disse que houveram muitos erros de comunicação, e-mails perdidos e longas buscas de dados. "Tem sido exaustivo. Nunca pensamos que demoraria tanto tempo. Custou-nos muito mais do que pensávamos".

Estes problemas de comunicação afetaram a replicação do experimento de Butte, embora eventualmente tenham conseguido replicá-lo, mas, como na maioria das replicações, eles encontraram um tamanho de efeito menor. Além disso, como em muitas das experiências para reproduzir os resultados, a equipe teve que mudar alguns dos métodos, incluindo o método estatístico para analisar os dados. Quando o artigo sobre o experimento de replicação foi publicado, Butte ficou surpreso com as mudanças.

"Eles escolheram um teste estatístico adicional que nós não fizemos", disse Butte. "Um estatístico independente, Robert Tibshirani, um dos melhores do mundo, comentou que o processo estava incorreto. Procurei as credenciais de todos os autores [da replicação] e não havia um único bioestatístico em sua equipe", acrescentou ele. "Isto é reprodutibilidade?"

Mas, de acordo com Errington, revisores independentes aprovaram modificações nos protocolos antes de replicar o experimento, disse ele. Eles também consultaram cientistas quantitativos independentes sobre os métodos estatísticos, através do processo de revisão por pares do eLife. Ainda assim, ele reconheceu que é possível que qualquer modificação tenha alterado os resultados dos experimentos replicados.

"A biologia humana é muito complicada. Não somos perfeitos, e é realmente complicado", disse ele. "Nenhuma destas reproduções invalida ou valida a ciência original". Pode ser que o estudo original esteja errado, seja um falso positivo ou um sinal falso. Também poderia ser o contrário e a reprodução poderia estar errada. Muito provavelmente, ambos são verdadeiros, e algum pequeno detalhe na forma como o experimento foi feito é a causa da diferença".

Butte concordou, acrescentando que a replicação de procedimentos, como o que foi tentado pelo Centro de Ciência Aberta, é importante. E, em parte, é graças aos esforços do Centre for Open Science, que as revistas acadêmicas fizeram progressos na prevenção de problemas recorrentes de reprodutibilidade, disse Butte. Por exemplo, como os artigos científicos são agora publicados on-line, editores como Science and Nature permitem aos pesquisadores incluir métodos e dados mais detalhados em longos arquivos suplementares, abordando uma limitação de longa data dos estudos de reprodutibilidade. Recentemente, a Associação Americana para Pesquisa do Câncer anunciou que as seções de métodos não serão mais incluídas na contagem autorizada de artigos, para que os pesquisadores possam explicar seus protocolos em detalhes.

"Houveram muitas mudanças nos últimos cinco anos. Eu acho que você tem que dar crédito [ao Centro de Ciência Aberta]", disse Butte. "Há muitos pontos positivos". Mas ele acrescentou que eles não são todos. Reproduzir a pesquisa passo a passo, perfeitamente idêntica, só pode dizer se um experimento pode ser feito novamente, não se as conclusões originais são realmente sólidas, disse Butte. Butte disse que seria melhor ter 100 cientistas diferentes testando a mesma idéia com 100 modelos diferentes - de primatas a células em pratos Petri - e ver no que eles concordam. "Eu quero ver os 60% que todas as nossas experiências têm em comum, certo?" disse ele. "Esta é a reprodutibilidade real que deveríamos estar alcançando".

#### Fonte original

1. Angus Chen. Is cancer biology research reproducible? After a decade of work, the answer still isn't clear. Statnews 7 de dezembro de 2021 <https://www.statnews.com/2021/12/07/cancer-reproducibility-project-research/>



**Declarações de conflito de interesses em artigos de ensaios clínicos escritos por australianos**

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)***Tags: discriminação na pesquisa, discriminação na publicação, payoffs da indústria farmacêutica, omissões em declarações de conflito de interesses, Austrália**

Lovell Flood, Barbara Mintzes, Kellia Chiu e outros acabam de publicar um artigo no *Journal of General Medicine*, que resumimos a seguir [1]. Há evidências de que os laços financeiros com as empresas farmacêuticas afetam o projeto, a implementação e o relatório dos resultados dos ensaios clínicos. Embora as declarações de conflito de interesses não resolvam o problema, elas pelo menos alertam os leitores para a possibilidade de enviesamento em tais pesquisas.

O estudo foi realizado na Austrália. Flood et al. compararam conflitos de interesse auto-relatados por autores de artigos relatando os resultados de ensaios clínicos controlados com informações sobre pagamentos a profissionais de saúde fornecidas por empresas farmacêuticas. Eles identificaram artigos relatando os resultados de ensaios de drogas em humanos através da busca no Medline e usando a estratégia de busca da Cochrane, e selecionaram artigos que incluíam autores australianos ou mencionavam a Austrália. Em seguida, eles verificaram as declarações de conflito de interesses financeiros relatadas pelos autores no artigo em relação aos pagamentos relatados pela indústria nos três anos anteriores à publicação. Eles obtiveram informações sobre pagamentos feitos pela indústria a partir de dois bancos de dados: o banco de dados Medicines Australia (MA) [www.disclosureaustralia.com.au](http://www.disclosureaustralia.com.au) entre outubro de 2018 e dezembro de 2019, e relata que a indústria

forneceu a um banco de dados disponível ao público entre outubro de 2015 e outubro de 2018.

Os pesquisadores identificaram 120 publicações que preenchiam os critérios de inclusão, que incluíam 323 autores australianos (28 dos quais tinham mais de uma publicação). Os 88% dos artigos também incluíam autores não australianos.

Mais da metade dos artigos relatou todos os conflitos de interesse financeiros (n=64, 53,3%), assim como três quartos dos autores australianos (n=245, 75,9%). 89 declarações de autores foram inconsistentes com os dados fornecidos pela indústria, a maioria desses autores não relatou conflitos de interesse (51,7%), 43,8% fizeram declarações incompletas, em 2,2% dos casos o artigo não mencionou conflitos de interesse, e em outros 2,2% os autores não mencionaram as empresas das quais tinham recebido dinheiro. Em média, 78 autores que não relataram todos os pagamentos receberam US\$6.543 (faixa de US\$102-US\$71.394).

De acordo com os autores, estes resultados podem subestimar a realidade, pois apenas 35 empresas divulgam tais informações nos bancos de dados indicados, e não incluem o financiamento corporativo de projetos de pesquisa, alimentos e bebidas.

**Fonte do documento:**

1. Flood L, Mintzes B, Chiu K, Dai Z, Karanges EA, Holman B. Australian Clinical Trial Authors' Declarations of Industry Ties. *J Gen Intern Med. J Gen Intern Med.* 2022 Mar 7. doi: 10.1007/s11606-022-07466-9. Epub ahead of print. PMID: 35257257.

**Projetos de ensaios clínicos que prometem resultados mais rápidos**

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)***Tags: custo de ensaios clínicos, ensaios clínicos de plataforma, ensaios adaptativos, SPY-2, SPY-2, RECOVERY, TOGETHER**

Abaixo, resumimos um artigo que Carrie Arnold publicou no *New Scientist* [1]. Relatamos este artigo porque pensamos que pode ser de interesse para nossos leitores, sem implicar que concordamos com as novas metodologias descritas.

Uma das questões que está gerando mais discussão atualmente é se existe uma maneira de acelerar a condução dos ensaios clínicos. Na opinião de muitos, se existem maneiras mais rápidas de obter dados de qualidade sobre drogas, somos eticamente obrigados a fazê-lo, mas outros lembram que trazer drogas ao mercado rapidamente teve consequências negativas para muitos.

Os ensaios clínicos tradicionais fornecem resultados válidos, mas muitas e especialmente empresas reclamam do custo (uma mediana de US\$ 19 milhões por ensaio em 2015 e 2016), do tempo necessário para obter a permissão de comercialização (cerca de 10 anos), e do custo para os participantes do grupo placebo.

Segundo os autores, um dos problemas com os ensaios tradicionais é que é preciso construir uma infraestrutura para cada molécula que se deseja estudar, desde o processo de

recrutamento, até o treinamento do pessoal administrativo, passando pela análise estatística. Eles gostam de construir um estádio toda vez que se quer jogar uma partida de futebol. Isto pode ser resolvido com testes de plataforma.

Em testes de plataforma, os patrocinadores estabelecem uma infra-estrutura que pode ser usada várias vezes. Além disso, os pesquisadores podem comparar a eficácia e a segurança de vários medicamentos contra um único grupo de controle, e comparar um tratamento com outro. Tais ensaios buscam identificar qual dos diferentes tratamentos é mais eficaz.

Outro problema com os ensaios tradicionais é que eles frequentemente incluem um grupo placebo, e isto pode ser evitado com ensaios adaptativos. Em ensaios adaptativos, os participantes não são designados aleatoriamente a grupos estabelecidos, mas o tratamento que cada participante recebe é determinado com base em critérios pré-estabelecidos. Por exemplo, se muitos pacientes se beneficiaram de um determinado tratamento, a probabilidade de futuros participantes receberem esse tratamento aumenta. A alocação dos participantes não é feita pelo investigador, mas por um algoritmo, de modo que os gerem o estudo não sabem qual tratamento cada participante recebe.

Alguns ensaios podem combinar elementos dos estudos de plataforma e estudos adaptativos, ou seja, cada braço do ensaio da plataforma segue as regras de um estudo adaptativo. Um dos ensaios mais conhecidos que utilizaram este modelo é o ensaio I-SPY-2 que foi realizado em 2010 para estudar como controlar o câncer de mama. Este ensaio utilizou seis tratamentos contra um único grupo de placebo, e os medicamentos que surgiram como mais eficazes foram posteriormente avaliados e eventualmente se tornaram o grupo de controle para um padrão de tratamento atualizado. O estudo do SPY-2 matriculou 14.000 participantes e avaliou seis medicamentos.

O ceticismo inicial das agências reguladoras com este tipo de projeto parece ter desaparecido, e tanto a FDA como a EMA aprovaram medicamentos com base nos resultados do estudo do SPY-2.

Durante a pandemia da Covid-19, estudos de plataforma surgiram em várias partes do mundo. Um dos mais importantes é o estudo RECOVERY no Reino Unido, que já matriculou mais de 50.000 participantes. No Canadá e no Brasil, o estudo TOGETHER está sendo realizado. Na opinião de alguns

especialistas, esses estudos demonstram que a pesquisa não precisa ser separada da prática clínica, que, segundo eles, muitas vezes também não é baseada em evidências.

Uma das vantagens destes novos projetos é que os ensaios clínicos não precisam mais ser realizados em grandes centros acadêmicos, mas podem ser realizados em pequenas clínicas em qualquer parte do mundo.

Alguns estão preocupados que os métodos estatísticos utilizados nestes ensaios sejam muito complicados e incompreensíveis para aqueles que não possuem um doutorado em estatística.

Também é reconhecido que tais ensaios não poderão ser utilizados para estudar tratamentos para todos os tipos de patologias. Por exemplo, se o período de acompanhamento for muito longo, os pesquisadores podem não ser capazes de fazer análises preliminares dos dados para reatribuir participantes. Também não parecem úteis para estudar tratamentos para doenças órfãs, que afetam um número limitado de pacientes e para as quais não há muitos tratamentos que possam ser comparados.

O autor deste artigo oferece a seguinte tabela comparativa

	<b>O que está sendo testado?</b>	<b>Como os participantes são randomizados?</b>	<b>Quando o julgamento termina?</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Ensaio clínico aleatório	Se um determinado produto é eficaz no tratamento de uma determinada doença	Eles são randomizados em dois grupos: um recebe o produto experimental e o outro um placebo ou o tratamento padrão.	Em um momento a ser estabelecido antes do início do julgamento	Resultados altamente confiáveis que podem ser facilmente replicados.	Levam tempo, testa-se apenas uma droga, requer-se um grande grupo de controle.
Ensaio adaptativos	Se um medicamento específico é eficaz. Como com os RCTs	A probabilidade de um indivíduo receber um tratamento com placebo é determinada por um algoritmo	Quando certos objetivos pré-estabelecidos são alcançados. Se o tratamento não funcionar, ele pode ser terminado mais cedo.	Menos participantes no grupo placebo e os pesquisadores podem levar em conta os resultados que não esperavam encontrar.	O projeto é complicado, é difícil para outros grupos replicar e reproduzir os resultados. Estatisticamente são muito sofisticados.
Ensaio de plataforma	Qual medicamento é mais eficaz para tratar um problema de saúde	Os participantes são randomizados para diferentes grupos, um dos quais é um placebo. Novos medicamentos podem ser adicionados durante o decorrer do ensaio.	Diferentes braços podem ser completados em momentos diferentes. Se um medicamento não for eficaz, essa parte do estudo pode ser abandonada. Os ensaios dos medicamentos mais bem sucedidos terminam quando se acumulam provas suficientes.	Vários medicamentos são testados ao mesmo tempo, obtendo resultados mais rapidamente	É necessário muito mais tempo para planejá-las.

#### Fonte do documento

Arnold C. The controversial new clinical trials that promise faster results. The NewScientist, 23 de outubro de 2021.

<https://www.newscientist.com/article/mg25133574-200-the-controversial-new-clinical-trials-that-promise-faster-results/> (\$\$\$)

(How retailers are disrupting the clinical trial delivery model).

PWC, 1 de dezembro de 2021

<https://www.statnews.com/wp-content/uploads/2021/12/PwC-dct-future-state-rev3-1.gif>

<https://www.pwc.com/us/en/industries/health-industries/library/retailer-disruption-decentralized-clinical-trials.html>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)

**Tags:** farmácias, recrutamento de pacientes, processos, ensaios clínicos na atenção primária, taxa de abandono, simplificação de processos, ensaios clínicos descentralizados, CVS, Walmart, Walgreens, Covid-19,

Nota da Salud y Fármacos: A reprodução desta notícia pela Salud y Fármacos não indica que concordamos com o novo modelo; nosso interesse é que os leitores saibam quais mudanças a indústria está fazendo ou espera fazer nos ensaios clínicos e determinem se são apropriadas para sua comunidade. Este modelo de prestação de serviços tem tido sucesso nos EUA porque há uma grande população não segurada e os cuidados de saúde são caros - os serviços clínicos oferecidos nas farmácias são muitas vezes mais baratos. Vale ressaltar que aqueles que se dedicam a estes serviços são populações vulneráveis, pelo menos financeiramente. Ao nosso conhecimento, não houve avaliação da qualidade e da continuidade do atendimento oferecido nestas instalações, nem das redes de referência, se elas existirem. Acreditamos que algumas das premissas nas quais este artigo se baseia não podem ser extrapoladas para a América Latina.

As farmácias em cadeia e big-box não estão mais limitadas ao fornecimento de desodorantes, receitas médicas e detergente para roupas; muitas se tornaram prestadoras de serviços de saúde, oferecendo tudo, desde vacinas contra gripe até exames clínicos gerais. Nos EUA, estes pontos de venda são muito populares, com mais de 2.000 pontos de venda em todo o país que têm a capacidade instalada para fornecer serviços de saúde, acomodar as preferências dos pacientes e responder ao desejo dos consumidores por locais mais convenientes para o atendimento.

A mudança nas funções dessas lojas e a interrupção da implementação de ensaios clínicos em centros médicos acadêmicos e hospitais como resultado da Covid-19 deu à indústria biofarmacêutica a oportunidade de acelerar significativamente a implementação de outras estratégias de ensaios clínicos, incluindo opções locais, domiciliares e virtuais. Alavancar a escala, escopo e capacidade das clínicas de saúde e consultórios médicos está ajudando a transformar um modelo de ensaio clínico desatualizado e a resolver os pontos fracos dos ensaios tradicionais, que foram expostos por fechamentos durante a pandemia.

### Aproveite as vantagens das lojas locais

Os ensaios descentralizados - que são projetados, planejados e executados usando uma combinação de canais de entrega - são uma estratégia para reduzir complexidades operacionais, tempos de ciclo, custos e carga do paciente. Além disso, os ensaios descentralizados podem permitir o acesso a populações de pacientes mais diversificadas, fortalecendo a matrícula e oferecendo maior flexibilidade para reduzir a carga de pacientes e melhorar a retenção.

Tradicionalmente, os ensaios clínicos são realizados em um grande número de locais de pesquisa pequenos e fragmentados, o que dificulta o planejamento, a condução e o gerenciamento eficiente dos ensaios clínicos. Em vez disso, essas novas entidades poderiam oferecer um grande número de locais

operando como um único megasite de grande porte, fornecendo grandes empresas com parceiros nacionais oferecendo serviços convenientes aos pacientes. O modelo futuro poderia reduzir o número total de locais da média atual de 94 para apenas 10 em um ensaio típico da Fase III, um modelo de hub-and-spoke, onde tudo flui de um escritório central para outras, com maior cobertura geográfica, assim como o controle corporativo de aderência aos procedimentos e controle de qualidade.

Os novos participantes, tais como farmácias de varejo nacionais, clínicas de saúde, consultórios médicos e empresas de tecnologia que apoiam ensaios descentralizados, têm acesso a um número muito maior de pacientes. O Instituto de Pesquisa em Saúde da PwC descobriu que 67% dos consumidores tinham menos probabilidade de participar de um ensaio clínico para tratar a Covid-19 se tivessem que viajar para fora de sua área local para um local de ensaio.

O aumento do acesso aos pacientes permite o recrutamento acelerado e a infraestrutura para realizar ensaios clínicos em larga escala em dias ou semanas, em vez de meses. A conveniência do local e sua acessibilidade oferecem maior flexibilidade para os pacientes, reduzindo, em última análise, sua taxa de abandono.

### Uma nova forma de prestação de serviços

Clínicas de saúde de vanguarda e clínicas comunitárias poderiam desempenhar um papel central nos modelos de desenvolvimento clínico da próxima geração que estão sendo estabelecidos atualmente. Estes grandes atores catalisarão uma abordagem descentralizada e utilizarão diversas redes para integrar hospitais, serviços domiciliares, aspectos virtuais/tecnológicos e provedores e clínicas locais.

Estes novos participantes estão expandindo rapidamente suas capacidades e serviços de saúde. Por exemplo, a CVS começou a converter suas lojas em HealthHUBs que incluem uma ampla gama de serviços de saúde. A CVS, que tem a maior presença clínica nos EUA, planeja operar 1.500 HealthHUBs. planeja operar 1.500 HealthHUBs até o final de 2021. A CVS dispensa ou administra 2,5 bilhões de receitas médicas.

Por sua vez, o Walmart, que tem cerca de 265 milhões de compradores semanais em todo o mundo, lançou sua primeira clínica em 2019, oferecendo cuidados primários, cuidados dentários, cuidados com a visão e serviços de saúde comportamental, juntamente com programas de educação sanitária e bem-estar. A rede abriu 20 centros de saúde independentes e planeja abrir mais 15 até 2021 como parte de sua estratégia para abrir 4.000 clínicas até 2029.

Para não ficar para trás, a Walgreens fez uma parceria com a VillageMD para abrir entre 500 e 700 clínicas médicas na loja, enquanto a Kroger opera aproximadamente 215 Clínicas Pequenas em suas mercearias.

Acreditamos que estes centros de saúde locais desempenharão um papel importante na transformação da P&D (I+D). Essas clínicas butiques e clínicas comunitárias têm a capacidade de apoiar ensaios em muito mais áreas clínicas do que apenas ensaios virtuais.

As clínicas de saúde estão frequentemente localizadas mais perto das casas e locais de trabalho dos participantes do que grandes centros de ensaios clínicos, oferecendo maior flexibilidade para que os pacientes adaptem sua experiência de ensaio às suas necessidades e preferências. Uma pesquisa [2] relatou que 80% dos pacientes disseram que se inscreveriam em ensaios clínicos se o centro estivesse a 30 minutos ou menos de sua casa.

Além disso, as farmácias da rede nacional e os consultórios médicos/clínicas de saúde têm muito mais oportunidades de se envolver com potenciais participantes de ensaios e de acessar dados adicionais que poderiam ajudar no recrutamento de pacientes.

### Evolução das estratégias de ensaios descentralizados

A indústria vem experimentando formas inovadoras de conduzir testes clínicos há anos, mas não conseguiu fazer dos testes descentralizados o padrão da indústria; a maioria dos esforços anteriores limitou-se à experimentação e testes-piloto. A Covid-19 tem sido o catalisador que tem impulsionado a indústria a inovar.

Em alguns casos, as empresas farmacêuticas não avançaram o suficiente, confiando em modelos que não eram aplicáveis em um conjunto diversificado de áreas terapêuticas e não atenderam plenamente às necessidades dos pacientes. Os pacientes frequentemente acham os modelos de cuidados domiciliares muito invasivos e não querem que os prestadores de cuidados de saúde venham a suas casas. Enquanto isso, o cuidado virtual foi adotado em todo o setor, mas não na forma de ensaios totalmente

virtuais, que enfrentam todos os tipos de problemas, incluindo desafios tecnológicos e viabilidade limitada em certas áreas terapêuticas, bem como a falta de pessoal médico em caso de emergência.

Entretanto, as mudanças no quadro geral, em grande parte motivadas por interrupções nos cuidados durante o auge da pandemia, poderiam ajudar a tornar mais comuns os ensaios descentralizados. Outras evidências de que é provável que este modelo venha a ser financiado:

- **Os grandes jogadores estão investindo.** Com a BioPharma no cenário nacional, grandes atores, incluindo a CVS, entraram no espaço de ensaios descentralizados. Grandes rodadas de financiamento de mais de US\$ 100 milhões para empresas como Medable, Science 37 e THREAD viram o mercado de ensaios descentralizados evoluir rapidamente.
- **A continuidade dos negócios o exige.** O teste descentralizado é uma estratégia necessária de continuidade de negócios para evitar a repetição dos grandes inconvenientes causados pela Covid-19.
- **O ambiente regulatório está mudando.** As agências globais, lideradas pela FDA e EMEA, estão acelerando a publicação de orientações para acelerar o mercado e têm demonstrado vontade de pensar de forma diferente do ponto de vista regulatório e de conformidade.

### Os investimentos em infra-estrutura já estão em

**andamento.** As empresas biofarmacêuticas já começaram a fazer investimentos significativos para desenvolver estratégias e construir a infra-estrutura (centros de excelência, processos e tecnologia) para expandir o número de ensaios descentralizados em seus portfólios.

## Vantagens dos estudos descentralizados

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaio Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: ensaios clínicos descentralizados, aceleração ensaios clínicos, aceleração de comercialização de produtos novos, benefícios de ensaios clínicos descentralizados, emendas de protocolo,**

A indústria farmacêutica vê muitas vantagens em realizar estudos descentralizados, a maioria dos quais tem a ver com custos de ensaios, velocidade de recrutamento e conclusão antecipada dos ensaios. Até agora não vimos nenhuma discussão sobre a qualidade e padronização dos dados coletados, dois aspectos importantes que, do ponto de vista da Salud y Fármacos, poderiam ser ameaçados por esta nova modalidade.

O artigo publicado em *outsourcing* [1], resumido abaixo, enfatiza a importância de investir em ensaios clínicos descentralizados para acelerar a comercialização de novos produtos, permitindo-lhes maximizar as vendas durante o tempo em que têm exclusividade de mercado.

O Centro de Estudos de Desenvolvimento de Drogas (CSDD), a Universidade Tufts e a Medable mostraram que o investimento inicial necessário para realizar ensaios clínicos descentralizados

(ECD) é muito mais do que compensado pelos benefícios do modelo. Para chegar a esta conclusão, eles analisaram 150 ensaios clínicos utilizando o software Medable. De acordo com seus resultados, as diferentes etapas dos ensaios clínicos são reduzidas em 1-3 meses, e as taxas de problemas de seleção de sujeitos e modificações de protocolos também são reduzidas, pois os protocolos têm que ser aprovados por menos CEPs.

Quando os ensaios da fase inicial são descentralizados, de acordo com este estudo, os benefícios líquidos podem ser cinco vezes o investimento, e quando se trata de ensaios clínicos da Fase III, os benefícios líquidos podem ser até 14 vezes o investimento inicial. A Medable está estudando o impacto dos ECDs no número de emendas ao protocolo.

### Fonte do documento

1. Taylor N. Tufts links decentralized clinical trials to shorter cycle times, cost savings *Outsourcing*, 28 de janeiro de 2022. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2022/01/28/tufts-links-decentralized-clinical-trials-to-time-cost-savings>

## O Canadá está comprometido com estudos descentralizados

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: Ministério da Saúde do Canadá, modernização de ensaios clínicos, transparência, supervisão de ensaios clínicos, coordenação entre agências reguladoras, desenvolvimento de novos medicamentos, monitoramento baseado em risco**

Zachary Brennan relata [1] que o Canadá quer modernizar a forma como conduz os ensaios clínicos. Nesta nota, ensaios descentralizados são equiparados a ensaios "centrados em pacientes e não em um ou mais locais de ensaio", e dizem que afastar-se da dependência de centros de pesquisa é importante porque mais de 30% da população vive fora das áreas urbanas médias e grandes.

A Agenda de Inovação Regulatória do Governo do Canadá para produtos de saúde consiste em cinco pilares, um dos quais são os ensaios clínicos. Como parte deste processo, o governo abriu uma consulta pública para discutir um plano de modernização dos ensaios clínicos [2], algo que o país precisa fazer a fim de se alinhar com

- os avanços tecnológicos contínuos e acelerados
- o desenvolvimento de novos e promissores tipos de produtos de saúde
- o advento de novos tipos e desenhos de ensaios clínicos

O plano do governo enfatiza:

- Um ciclo de vida ágil: introduz uma única autorização para ensaios que envolvem vários tipos de produtos. Ela também oferece maior agilidade no monitoramento de ensaios clínicos durante seu ciclo de vida.
- Abordagem baseada no risco: isto é, um plano de monitoramento de ensaios clínicos baseado em informações conhecidas sobre a segurança e o risco relativo do(s) produto(s) envolvido(s) em um ensaio.
- Ela dá ao Health Canada a capacidade de aplicar (caso a caso) termos e condições a um ensaio clínico, a qualquer momento durante sua realização, para melhor administrar os riscos e incertezas significativos associados aos ensaios clínicos.
- Ensaios descentralizados: oferecem oportunidades para que pacientes e profissionais que não estão ligados a grandes instituições de saúde e/ou não podem viajar para um local clínico devido a deficiências, família, trabalho, desafios sociais ou outros fatores, participem de ensaios clínicos.
- Supervisão dos prestadores de serviços: dá à Health Canada autoridade direta para supervisionar os prestadores de serviços (tais como organizações de pesquisa contratadas).
- Transparência: informa e educa melhor as pessoas sobre os ensaios clínicos, fornecendo-lhes informações sólidas e precisas.

Espera-se que esta modernização traga benefícios aos pacientes canadenses, inclusive:

- Expandir o acesso dos participantes a ensaios clínicos inovadores e novas tecnologias de saúde, garantindo ao mesmo tempo sua segurança
- Ensaios clínicos mais eficientes sem afetar adversamente a segurança do paciente
- Facilitar a realização de ensaios clínicos no Canadá
- Proteger melhor os participantes e a integridade dos dados ao longo de um ensaio clínico
- Ajudar a esclarecer expectativas entre patrocinadores e prestadores de serviços que participam de um ensaio clínico
- Informar e educar melhor o público sobre ensaios clínicos e produtos para a saúde

Entre as sugestões feitas pelo público para melhorar a estrutura dos ensaios clínicos estavam:

- Uma melhor harmonização, colaboração e alinhamento entre os reguladores globalmente (como os EUA e a UE), mas também entre os comitês de ética em pesquisa e o Ministério da Saúde do Canadá.
- Categorias de risco melhor definidas e articuladas
- Regulamentos e requisitos de implementação previsíveis
- Prazos razoáveis de revisão para reduzir o ônus para os patrocinadores
- Mais detalhes sobre os requisitos tecnológicos que serão necessários para apoiar os ensaios descentralizados.

Alguns respondentes também destacaram questões que devem ser levadas em conta na elaboração da política de ensaios clínicos. Estes incluem:

- Necessidades e questões relacionadas a populações de alto risco (tais como crianças, pessoas que vivem com doenças raras e/ou que ameaçam a vida)
- Participação e comprometimento dos pacientes com o projeto do estudo
- Um mecanismo de acesso pós-teste aos produtos da investigação, permitindo que os pacientes que se beneficiaram do tratamento continuem recebendo-o após o final do ensaio clínico.

Brennan também observa que há quem seja a favor de uma abordagem híbrida para a realização de ensaios clínicos [1], ou seja, "uma combinação de opções no local e virtuais/remotas".

Algumas interações podem ser a distância (realizadas na casa do paciente ou na comunidade local de atendimento). Ou poderia haver uma mistura de parcial-remoto/parcial-tradicional (realizado no local) dentro do mesmo estudo". Isto aumentaria as opções dos participantes e talvez haja uma proporção maior da população disposta a participar dos ensaios.

A melhoria da eficiência dos ensaios clínicos é importante para os canadenses. De acordo com Janet Woodcock, apenas 5% dos quase 3.000 testes destinados a encontrar terapias para a Covid-19 foram randomizados e adequadamente alimentados para fornecer dados acionáveis [1].

Embora os funcionários da FDA tenham sido a favor de estudos descentralizados, incluindo seu comissário, Robert Califf, eles têm sido pouco utilizados até agora, em parte devido à incerteza em torno do efeito das avaliações remotas sobre a qualidade e os resultados dos dados [1].

#### Referências

1. Brennan Z. Canada wants to clear the way for more decentralized clinical trials: Will the US follow suit? Endpoints, 24 de fevereiro de 2022. <https://endpts.com/canada-wants-to-clear-the-way-for-more-decentralized-clinical-trials-will-the-us-follow-suit/>
2. Health Canada. What we heard: Consultations on clinical trials regulatory modernization initiative (spring and summer de 2021). <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-clinical-trials-regulatory-modernization-initiative/what-we-heard.html>

### Locais de ensaios clínicos e ensaios descentralizados

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: confiança dos patrocinadores em ensaios clínicos descentralizados, confiança dos investigadores nos ensaios clínicos descentralizados, telemedicina, tecnologia para ensaios clínicos descentralizados, Covid-19, pandemia, Florence Health**

Florence Health realizou uma pesquisa e constatou que, em uma escala de 10, o pessoal das unidades que realizam ensaios clínicos têm um nível de confiança em ensaios clínicos descentralizados de 5 e os patrocinadores dos ensaios um nível de confiança de 6. Os patrocinadores disseram que utilizam alguns aspectos dos ensaios clínicos descentralizados em 89% dos ensaios clínicos [1].

Um dos principais problemas é a necessidade de ter a tecnologia apropriada, incluindo a capacidade de fornecer serviços através da telemedicina, e de poder arcar com os custos desse investimento. Como relatado pela FierceBiotech [1], algumas empresas estão tentando resolver este problema. Medidata, que fez parceria com a Moderna durante os ensaios clínicos de sua vacina para Covid-19, lançou um programa de ensaios clínicos descentralizados em junho de 2021. O fornecedor do software diz que o programa permite o acesso aos "dados dos participantes remotamente de qualquer lugar e a qualquer momento". A empresa alega que a tecnologia foi implementada em mais de 44.000 locais em todo o mundo.

O artigo [1] também diz que algumas grandes empresas farmacêuticas, como a Merck, se encarregaram de descentralizar os ensaios durante a pandemia e trabalharam com os centros para obter acesso remoto aos registros digitais. A equipe também enviou enfermeiras visitantes aos pacientes, operando quase como um centro de ensaios móvel.

Apesar das indicações de que o número de ensaios clínicos descentralizados vai aumentar, apenas 68% dos patrocinadores e 86% dos centros de pesquisa planejam investir em tecnologia para facilitar a telemedicina [1].

Olhando para o futuro, a pesquisa Florence Health revelou que é fundamental para os centros de ensaio que os patrocinadores e CROs adotam e são treinados para usar o software disponível para os centros. Os sites também esperam que os parceiros façam monitoramento remoto [1].

#### Fonte do documento

1. Bayer M. Decentralized trials are staying put, but sites and sponsors aren't quite prepared: survey. FierceBiotech, 24 de fevereiro de 2022. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/decentralized-trials-arent-going-anywhere-sites-and-sponsors-arent-quite-prepared-survey>

**Desvios e emendas ao protocolo**

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2022; 25(2)*

**Tags: eficiência de ensaios clínicos, problemas de desenho em ensaios clínicos, CROs, viabilidade de protocolos, viabilidade dos protocolos, protocolos de ensaios clínicos, retenção de participantes**

De acordo com um artigo publicado na Pharmaoutsourcing [1] resumido abaixo, os desvios e emendas aos protocolos de ensaios clínicos são comuns. Na verdade, eles são aceitos pelos patrocinadores, organizações de pesquisa contratadas (CROs) e sites de pesquisa como um problema perturbador, mas necessário para ser gerenciado. Mas talvez os desvios e emendas devam ser vistos como soluções para os problemas subjacentes relacionados ao projeto e viabilidade do protocolo de ensaio clínico. E eles são uma solução muito cara.

Uma pesquisa realizada no Centro de Estudos para o Desenvolvimento de Medicamentos (Tufts CSDD) em 2018 concluiu que uma única emenda a um protocolo típico da fase III acrescenta três meses de tempo não planejado a um ensaio clínico e mais de meio milhão de dólares, em média, em custos diretos de implementação. Outros custos que são mais difíceis de quantificar incluem o impacto que os desvios e emendas têm na retenção de pacientes; o envolvimento do local de pesquisa; e a completude, precisão e confiabilidade dos dados do estudo.

Modificações substanciais são aquelas mudanças que precisam ser implementadas em nível global que requerem a suspensão da inscrição do paciente; obtenção de aprovação interna do site de pesquisa e do comitê de ética ou da autoridade reguladora; e a reconsideração dos voluntários do estudo.

São feitas modificações substanciais por uma variedade de razões, sendo uma das mais frequentes a necessidade de flexibilizar os requisitos de elegibilidade porque é muito difícil recrutar voluntários ou fazer uma mudança significativa no protocolo.

Os desvios de protocolo são mudanças implementadas pelos centros de pesquisa para facilitar o cumprimento das exigências do estudo. Além das iniciativas internas implementadas por empresas patrocinadoras e CROs, consórcios e grupos colaborativos (por exemplo, a comunidade de Boas Práticas Clínicas e Garantia de Qualidade da Drug Information Association; TransCelerate BioPharma) desenvolveram definições, estruturas e estratégias consensuais para ajudar a prevenir e gerenciar emendas e desvios do protocolo.

Dada a escassez de dados disponíveis que caracterizam a incidência de desvios e emendas ao protocolo, o CSDD da Tufts realizou um estudo em 2021, e obteve dados de 20 grandes e médias empresas farmacêuticas e CROs.

Foram coletadas informações sobre algumas variáveis de projeto de protocolo (por exemplo, número de pontos finais, procedimentos realizados, pacientes inscritos) e variáveis de desempenho (por exemplo, cronogramas de estudo, taxas de recrutamento e retenção, desvios e modificações). Para os cronogramas de estudo, foram coletadas as durações planejadas e reais.

Os resultados do estudo mostram que os protocolos, independentemente de sua fase, experimentaram um número médio maior de emendas substanciais no período 2018-2020, em comparação com os do período anterior 2013-2015. Quase oito em cada dez (78%) protocolos da fase II e 69% dos protocolos da fase III incluíram pelo menos uma emenda substancial ao protocolo e tiveram uma média de 2,7 e 3,3 emendas por protocolo, respectivamente. Levando em conta todos os ensaios clínicos das fases II e III regulamentados pela FDA, o CSDD da Tufts estima que as empresas farmacêuticas e biotecnológicas estão gastando entre US\$ 7 bilhões e US\$ 8 bilhões por ano em emendas ao protocolo.

**Número de emendas por protocolo**

	2013-2015 (n=836)		2018-2021 (n=187)	
	% de protocolos com emendas substanciais	Média de emendas substanciais	% de protocolos com emendas substanciais	Média de emendas substanciais
Fase I	52	1,8	59	2,4
Fase II	77	2,2	78	2,7
Fase III	66	2,3	69	3,3

Em geral, projetos de protocolos mais complexos estão associados a um número médio maior de modificações substanciais. Os ensaios clínicos oncológicos tendem a ter os desenhos mais complexos, e a incidência de modificações de protocolo é significativamente maior. Os protocolos da Fase II em oncologia têm um número médio de modificações substanciais de protocolos que é quase duas vezes maior do que a média para protocolos não oncológicos. E os estudos da fase III têm, em média, 40% a mais de modificações por protocolo.

No caso de doenças raras, os protocolos da fase II têm uma média de 4,3 alterações substanciais, quase 65% mais do que a média das doenças não raras. Na fase III, os protocolos de

doenças raras têm uma média de 3,8 emendas substanciais, 19% a mais do que para as doenças não raras.

Cada protocolo da fase III tem uma média de quase 120 desvios que afetam aproximadamente um terço de todos os pacientes que participam do ensaio clínico. Os protocolos da Fase I têm o menor número médio de desvios (8,7) e o número de pacientes afetados é metade da proporção de pacientes afetados dos protocolos das fases II e III. Em todas as fases, a variação em torno do número médio de desvios por protocolo é muito alta, destacando o desafio de antecipar e implementar mudanças no local da pesquisa enquanto o ensaio clínico está em andamento.

Média de desvios do protocolo			
2018-2020 (# protocolos)	Desvios do protocolo		
N=187	Número médio de desvios por protocolo	Coefficiente de variação	Proporção de pacientes com desvios de protocolo
Fase I	8,7	1,82	15,3%
Fase II	75,3	1,95	30%
Fase III	118,5	1,67	32,8%

Os protocolos oncológicos das Fases II e III têm, em média, 30% mais desvios de protocolos do que os protocolos não oncológicos. E os desvios de protocolo nas fases II e III dos ensaios clínicos oncológicos afetam quatro em cada dez pacientes, quase duas vezes mais do que entre os protocolos não oncológicos.

Os protocolos de doenças raras, por outro lado, têm desvios médios menores e uma proporção menor de pacientes do que os protocolos de doenças não raras.

Curiosamente, em nosso estudo, a terceirização de todos os serviços para os protocolos das fases II e III foi associada a um maior número médio de desvios e modificações substanciais por protocolo. O número médio de desvios por protocolo foi 64% maior e a proporção de pacientes envolvidos nesses desvios foi 71% maior do que nos protocolos gerenciados por equipes internas.

Estes aumentos podem ser devido a muitos fatores, incluindo a dificuldade relativa de protocolos tipicamente terceirizados e o maior número relativo de pedidos de mudança relatados pelos patrocinadores em ensaios clínicos gerenciados por CROs.

Patrocinadores e organizações de pesquisa clínica estão se mobilizando para reduzir os efeitos dos desvios e modificações de protocolos e, em última instância, melhorar a qualidade, a viabilidade da execução e a eficiência dos ensaios clínicos. As melhorias esperadas no desempenho e custo dos estudos não poderiam vir em melhor hora, dada a crescente complexidade científica dos protocolos e sua implementação, e o crescente interesse em apoiar ensaios clínicos mais convenientes e acessíveis para os pacientes.

#### Fonte original

1. Doubling Down on Protocol Amendments and Deviations. Pharmaoutsourcing, 1 de março de 2022. <https://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/584137-Doubling-Down-on-Protocol-Amendments-and-Deviations/>