Boletim Fármacos: *Ensaios Clínicos*

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

SALUD
Y FÁRMACOS

Volume 1, Edição 2, Junho de 2023

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos é um boletim eletrônico da **organização *Salud y Fármacos*** que é publicado em português quatro vezes por ano: no último dia de cada um dos meses de: março, junho, setembro e dezembro.

Editores
Fernando Hellmann, Brasil
Núria Homedes Beguer, EUA

Assessores de Ensaios 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
Renato Ferreira da Silva, Portugal

Equipe de Tradutores
Roberto Galeano
Fernando Hellmann

Webmaster
People Walking

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

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 em pesquisa; 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. ***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 em português 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 Fernando Hellmann (Fernando.hellmann@ufsc.br). Para resenhas de livros envie uma cópia para Fernando Hellmann, Rua Heitor Luz, 97 Ap 1004. CEP 88015-500 Florianópolis, SC, Brasil. ISNN 2833-0463 DOI: 10.5281/zenodo.8106559

Índice

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(2)

Novidades sobre a Covid

Principais questões éticas encontradas durante a pesquisa sobre a COVID-19: análise temática das perspectivas dos comitês de ética sul-africanos 1
Burgess T, Rennie S, Moodley K.

Pfizer ocultou dados sobre a diminuição da imunidade enquanto milhões de pessoas faziam fila para serem vacinadas 1
Maryanne Demasi

Ética nas pesquisas durante as pandemias: como os CEPs podem se preparar 3
Appel J M, Wilets I.

Monitoramento de várias pesquisas com vacinas da covid-19 financiadas pelo governo dos EUA 3
Hunsberger S, Ellenberg SS, Joffe S et al,

Ferramentas Úteis

Dez regras (não tão) simples para o compartilhamento de dados em pesquisas clínicas 5
Pellen C, Le Louarn A, Spurrier-Bernard G, Decullier E, Chrétien J-M, Rosenthal E, et al

Identificação e gerenciamento de estudos clínicos problemáticos: Uma ferramenta para avaliar a integridade da pesquisa na para estudos controlados randomizados em síntese de evidências 5
Weibel S, Popp M, Reis S et al

Ensaios Clínicos e Ética

Uma base excepcionalmente boa para ética na pesquisa 6
King NMP

Do que estamos falando quando nos referimos a "equipoise"? Entrevistas com partes interessadas avaliando o uso da equipoise na ética da pesquisa clínica 6
Dewar B, Chevrier S, De Meulemeester J. et al.

Revelar conflitos de interesse a possíveis participantes de pesquisas: bom para nada? 7
de Melo-Martín, I.

Frequência da violação das normas de ética de pesquisa 7
Slotfeldt-Ellingsen D

Reações a pesquisadores que violam as regras de ética em pesquisa 7
Slotfeldt-Ellingsen

Pfizer y Valneva publicam informação atualizada sobre o ensaio clínico de fase 3 que avalia a vacina contra a Doença de Lyme VLA15 8
Valvena, 17 de febrero de 2023

FDA adverte pesquisador sobre problemas de projeto de estudo e falta de aderência à regulamentação 9
Salud y Fármacos

Aprovação de medicamentos que não atingem os critérios primários de estudos principais, 2018-2021 9
Salud y Fármacos

Comitês de Ética em Pesquisa

Guia da FDA para gerenciar pesquisas pediátricas que os CEPs não podem aprovar nos EUA 10
Salud y Fármacos

Comitês de Ética em Pesquisa: ações necessárias para melhorar a supervisão federal e analisar sua eficácia 11
GAO

Legalmente eficaz, mas eticamente inadequado: políticas do CEP para obter consentimento de representantes legalmente autorizados 13
Harrison RR.

A FDA envia uma carta de advertência a um CEP
Salud y Fármacos 13

Programa de avaliação dos comitês de ética em pesquisa registrados na Comissão Nacional de Bioética do México
Raul Hugeth Villanueva Payan 13

Composição e capacidade dos Comitês de Ética em Pesquisa e desafios enfrentados por seus membros no processo de revisão ética em Addis Abeba, Etiópia: um estudo qualitativo exploratório
Seralegne YZ, Wangamati CK, Bernabe RDLC, Farsides B, Aseffa A, Zewdie M. 14

Políticas, Regulamentação, Registro e Divulgação de Resultados

A EMA e os estudos descentralizados
Salud y Fármacos 14

FDA emite uma guia preliminar destinada a melhorar os estudos clínicos em oncologia para a aprovação acelerada de terapias
FDA, 24 de marzo de 2023 15

Considerações sobre estudos de segurança clínica envolvendo o desenvolvimento de produtos neonatais e a avaliação do neurodesenvolvimento a longo prazo. Guia preliminar para o setor; Avaliabilidade
FDA, 13 de febrero de 2023 17

Guia preliminar da FDA sobre o uso de controles externos para avaliar a eficácia de novos medicamentos e produtos biológicos
Salud y Fármacos 17

Como recuperar o estudo PRGF: um estudo clínico randomizado de plasma rico em fatores de crescimento para tratar a artrite do joelho
Saiz LC, Erviti J, Leache L. et al. 18

Evidência de viés de publicação em estudos clínicos de esclerose múltipla: uma análise comparativa de estudos publicados e não publicados registrados no ClinicalTrials.gov
A, Pérez-Ríos M, Ruano-Raviña A, et al 18

Frequência e características de estudos apoiados por redatores médicos e publicados em revistas oncológicas de alto impacto
Buck E, Haslam A, Tuia J et al 19

Grupos de saúde alertam sobre o plano da EMA de ocultar protocolos de estudos clínicos
Till Bruckner 20

E19 uma abordagem seletiva para a coleta de dados de segurança em estudos clínicos específicos em estágio final, pré-aprovação ou pós-aprovação. Guia para a indústria
FDA, 2022 20

Guia do Conselho Internacional de Harmonização
Salud y Fármacos 21

Atualização da guia da FDA sobre acesso expandido para um produto experimental 22
Salud y Fármacos

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas dos Pacientes

Preocupações éticas ao recrutar crianças com câncer para pesquisa: percepções e experiências de profissionais de saúde suecos
Norbäck K, Höglund AT, Godskesen T. et al. 23

Cobertura de lesões médicas em formulários de consentimento informado para estudos patrocinados por empresas
Healy D, Germán Roux A, Dressen B. 23

Meu paciente participou de um estudo clínico. Foi a decisão certa?
Mikkael Sekeres 24

Pagar os participantes de estudos clínicos para acelerar o recrutamento
Salud y Fármacos 25

Acordo entre a BioNTech e o Reino Unido
Salud y Fármacos 26

Gerenciamento de Estudos Clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de Interesse

Metodologia de novos tipos de estudos clínicos
Rev Prescrire 2023; 32 (244): 27 26

Portas giratórias entre a FDA e a Verily, e estudos descentralizados 27
Salud y Fármacos

Novo paradigma necessário para testar medicamentos psiquiátricos
Peter C. Gøtzsche 28

O que não fazer nos testes de farmácia hospitalar, o caminho para a excelência
Desireé Pozo 28

A ética da pesquisa por meio de programas de acesso expandido
Polak TB, Fernandez Lynch H. 29

Tendências em estudos clínicos randomizados que citam revisões sistemáticas anteriores, 2007-2021
Jia Y, Li B, Yang Z, et al. 30

Start-up levanta US$ 200 milhões para acelerar os estudos com fármacos
Maureen Farrell 31

O Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança: o trabalho mais difícil em estudos clínicos
Scott R. Evans, Lijuan Zeng, Weixiao Dai 32

Novidades sobre a Covid

Principais questões éticas encontradas durante a pesquisa sobre a COVID-19: análise temática das perspectivas dos comitês de ética sul-africanos. (*Key ethical issues encountered during COVID-19 research: a thematic analysis of perspectives from South African research ethics committees*).

Burgess T, Rennie S, Moodley K.

BMC Med Ethics 24, 11 (2023). https://doi.org/10.1186/s12910-023-00888-y
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: CEPs, comitês de ética em pesquisa, covid, pandemia, revisão de protocolos em tempos de pandemia, fraquezas dos CEPs, participação da comunidade, consentimento informado.

Resumo

Antecedentes. A pandemia de covid-19 apresenta desafios significativos aos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) para equilibrar a urgência da revisão de protocolos de pesquisa relacionados à covid-19 com cuidadosa consideração de seus riscos e benefícios.

No contexto africano, os CEPs também são confrontados com a desconfiança histórica em relação à pesquisa e as possíveis repercussões de participar de pesquisas relacionadas à covid-19, bem como com a necessidade de facilitar o acesso equitativo a tratamentos ou vacinas eficazes contra a covid-19. Na África do Sul, a ausência de um Conselho Nacional de Ética em Pesquisa em Saúde (CNEPS) deixou os CEPs sem acesso à orientação nacional durante uma parte significativa da pandemia do covid-19.

Conduzimos um estudo qualitativo descritivo para explorar as perspectivas e experiências dos CEPs em relação aos desafios éticos da pesquisa relacionada à covid-19 na África do Sul.

Métodos. Realizamos entrevistas aprofundadas com 21 presidentes ou membros de sete CEPs de grandes instituições acadêmicas de saúde sul-africanas que estavam ativamente envolvidas na revisão de pesquisas relacionadas à covid-19 na África do Sul entre janeiro e abril de 2021. As entrevistas aprofundadas foram realizadas remotamente via Zoom.As entrevistas (60-125 minutos) foram feitas em inglês e foi usado um guia de entrevista aprofundada, até que a saturação dos dados fosse atingida.As gravações de áudio foram transcritas literalmente e as notas de campo se converteram em fonte de dados. As transcrições foram codificadas linha por linha e os dados foram organizados em temas e subtemas. Para analisar os dados se utilizou um enfoque indutivo de análise temática.

Resultados. Foram identificados cinco temas principais, a saber: a rápida evolução do panaroma ético da pesquisa, a extrema vulnerabilidade dos participantes da pesquisa, os desafios específicos para o consentimento informado, os desafios de incluir a comunidade durante a covid-19, e a sobreposição da ética na pesquisa e as questões de equidade em saúde pública. Foram identificados subtemas para cada tema principal.

Conclusões. Os membros dos CEPs sul-africanos identificaram numerosas e importantes complexidades e desafios éticos ao revisar os protocolos de pesquisa relacionados com o covid-19. Ainda que os CEPs sejam fortes e tenham capacidade de se adaptarem, o cansaço dos revisores e dos membros dos CEPs foi motivo de grande preocupação. As numerosas questões éticas identificadas destacam a necessidade de ensino e formação em ética da pesquisa, especialmente com referência ao consentimento informado, assim como a necessidade urgente de elaborar guias nacionais para preservar a ética na pesquisa durante as emergências de saúde pública. Além disso, necessita-se fazer uma análise comparativa entre os distintos países para elaborar uma discussão em torno dos CEPs africanos e as questões de ética em pesquisas relacionadas à covid-19

.

Pfizer ocultou dados sobre a diminuição da imunidade enquanto milhões de pessoas faziam fila para serem vacinadas

(Pfizer hid data on waning immunity as millions queued to get vaccinated).

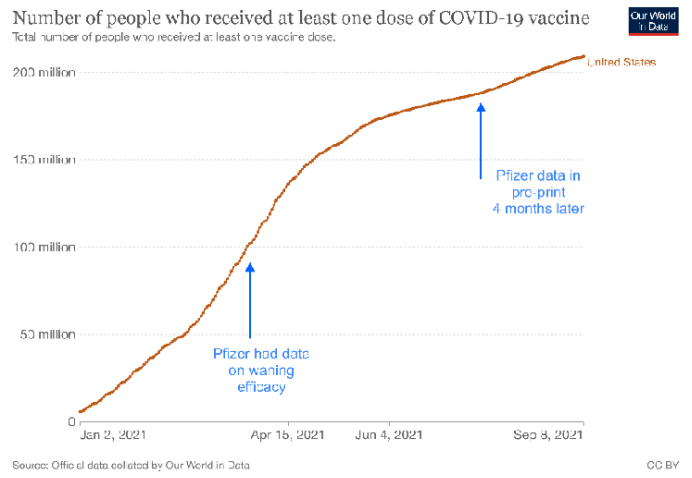
Maryanne Demasi

MaryanneDemasi, 4 de abril de 2023
https://maryannedemasi.substack.com/p/pfizer-hid-data-on-waning-immunity
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: integridade da ciência, eventos adversos da vacina, covid, pandemia, Doshi, vacinas de ARNm, vacina Pfizer, Fauci, perda de imunidade, vacina Pfizer, perda de imunidade.

Novos documentos regulatórios mostram que a Pfizer tinha evidências no início da campanha de vacinação de que a eficácia de sua vacina havia diminuído, mas levou meses para alertar o público. No final de 2020, a mídia estava saturada de relatórios triunfantes as vacinas contra a covid-19, proclamando que as vacinas da Pfizer e da Moderna tinham "95%de efetividade [1]. Milhões de pessoas concordaram em receber as vacinas pensando que a obtenção de imunidade coletiva acabaria com a pandemia.

No entanto, em junho de 2021, o conceito de que a pandemia havia sido controlada estava longe de ser verdade. Os países com muitas pessoas vacinadas, como Israel, estavam experimentando uma nova onda de infecções por covid [2], as taxas de vacinação estavam começando a diminuir e o ceticismo público estava aumentando. As autoridades tentaram acalmar os temores dizendo que as novas infecções eram "casos raros" [3], mas os dados se tornaram difíceis demais de serem ignorados. No início de julho, o Ministério da Saúde de Israel informou que a eficácia da vacina contra a infecção e a doença sintomática havia caído para 64% [4]. Três semanas depois, estimativas revisadas colocaram a vacina da Pfizer em apenas 39% de eficácia.[5].



Divulgação tardia

Documentos regulatórios de abril de 2021 [6] mostram que a Pfizer tinha fortes evidências de que a eficácia de sua vacina havia diminuído, resultados que a empresa não divulgou até o final de julho [7]. Peter Doshi, professor associado da Escola de Farmácia da Universidade de Maryland, obteve acesso a esses documentos por meio do órgão regulador de medicamentos canadense, Health Canada. "Esta claro nos documentos que essas análises tinham quase quatro meses quando foram publicadas", disse Doshi. "É decepcionante que nem a Pfizer nem os reguladores tenham divulgado esses dados até que fosse muito difícil ignorar os novos surtos em Israel e em Massachusetts, deixando claro que o desempenho da vacina não estava se mantendo."

Quando as vacinas de mRNA foram licenciadas pela primeira vez, em 2020, os cientistas da FDA listaram "brechas" críticas na base de conhecimentos [8]. Duas delas eram a eficácia contra a transmissão viral e a duração da proteção.

Assim, em 1º de abril de 2021, quando a Pfizer anunciou [9] os dados do estudo de fase III de seis meses, nem a Pfizer nem os reguladores mencionaram a diminuição da imunidade. Os reguladores não fizeram nenhuma menção à diminuição da imunidade. Ao contrário, os funcionários repetiram os pontos de conversão padrão. Em um pronunciamento em uma rede nacional de televisão, Anthony Fauci disse ao público americano que "quando você se vacina, você não está apenas protegendo sua própria saúde... você se torna uma rua sem saída para o vírus" [10].

Depois, em uma campanha de vacinação de porta em porta, Fauci disse a um morador não vacinado: "Na possibilidade muito, muito, muito rara de você ser infectado, mesmo que esteja vacinado... você nem se sentirá doente. É como se você nem soubesse que foi infectado [11].Martin Kulldorff, bioestatístico e professor de medicina em Harvard (em licença), diz que está desapontado com a falta de transparência.

"Em saúde pública, é importante ser honesto com o público. A Pfizer deveria ter informado o declínio da eficácia da vacina em seu comunicado à imprensa no 1º de abril de 2021 [9], pois está claro que eles sabiam disso na época",disse Kulldorff. A Pfizer não forneceu uma explicação sobre o motivo pelo qual atrasou a divulgação de seus dados. A FDA não confirmou quando tomou conhecimento do declínio da eficácia, e a Health Canada não respondeu dentro do prazo.

Resultado da ocultação de dados?

Durante esse atraso de quatro meses, aproximadamente 90 milhões de americanos fizeram fila para serem vacinados (veja o gráfico), sem saber que os dados já estavam disponíveis, sugerindo que duas doses poderiam não ser a última opção.

Doshi especulou que, se o público tivesse sido informado sobre a Eficácia em abril de 2021, isso poderia ter prejudicado uma campanha de vacinação que havia tido um enorme impulso. "Divulgar publicamente que a eficácia tinha diminuído tão cedo após sua autorização poderia ter acabado com a credibilidade das autoridades que haviam projetado grande confiança na capacidade das vacinas de acabar com a pandemia.", disse Doshi. "Além disso, a avaliação de segurança foi baseada em um ciclo de duas doses, portanto, a divulgação dos dados poderia ter estimulado uma conversa sobre as pessoas que precisam de doses adicionais, e certamente poderia ter questionado a segurança da vacina", acrescentou Doshi.

Algumas semanas depois da Pfizer ter divulgado seus dados sobre a diminuição da eficácia da vacina, o presidente Bidenordenou a todos os funcionários federais (e empregados de contratistas) que se vacinassem dentro de 75 dias, caso contrário, enfrentam penalidades ou seriam demitidos de seus empregos [12].

Referencias

1. Garde D, Herper M. Pfizer and BioNTech to submit Covid-19 vaccinedata to FDA as full results show 95% efficacy. Statnews, 18 de noviembre de 2020 https://www.statnews.com/2020/11/18/pfizer- biontech-covid19-vaccine-fda-data/
2. TOI Staff. Daily Briefing June 21 – Israel sees COVID surge, PA rejects vaccine transfer. Times of Israel 21 de junio de 2021 https://www.timesofisrael.com/daily-briefing-june-21-israel-sees-covid-surge-pa-rejects-vaccine-transfer/
3. Sohn E. Severe breakthrough infections remain very rare, despite rising concerns. National Geographic, 26 de julio de 2021 https://www.nationalgeographic.com/science/article/severe-breakthrough-infections-remain-very-rare-despite-rising-concerns
4. Reuters. Israel sees drop in Pfizer vaccine protection against infections. Reuters, 6 de julio de 2021 https://www.reuters.com/world/middle-east/israel-sees-drop-pfizer-vaccine-protection-against-infections-still-strong-2021-07-05/
5. Lovelace B. Israel says Pfizer Covid vaccine is just 39% effective asdelta spreads, but still prevents severe illness . CNBC, 23 de julio de2021 https://www.cnbc.com/2021/07/23/delta-variant-pfizer-covid- vaccine-39percent-effective-in-israel-prevents-severe-illness.html
6. https://clinical-information.canada.ca/ci-rc/terms?id=252736
7. Stephen J. Thomas, Edson D. Moreira Jr., Nicholas Kitchin et al. Jansen, C4591001 Clinical Trial Group Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine medRxiv 2021.07.28.21261159; doi: https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261159 https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261159v1
8. https://www.fda.gov/media/144416/download#page=49
9. Pfizer Pfizer and BioNTech Confirm High Efficacy and No Serious Safety Concerns Through Up to Six Months Following Second

Dose in Updated Topline Analysis of Landmark COVID-19 Vaccine Study 1 de abril de 2021 https://investors.pfizer.com/Investors/News/news-details/2021/Pfizer-and-BioNTech-Confirm-High-Efficacy-and-No-Serious-Safety-Concerns-Through-Up-to-Six-Months-Following-Second-Dose-in-Updated-Topline-Analysis-of-Landmark-COVID-19-Vaccine-Study-04-01-2021/default.aspx
10. Face of the Nation. Transcript: Dr. Anthony Fauci on "Face theNation," CBS, May 16, 2021https://www.cbsnews.com/news/transcript-dr-anthony-fauci-face- the-nation-05-16-2021/
11. PBS. American Masters: Dr Toni Fauci, 21 de marzo de 2023 https://www.pbs.org/wnet/americanmasters/anthony-fauci- documentary/23072/
12. NBC News. Biden Announces New Vaccine Mandates For Millionsof Americans https://www.youtube.com/watch?v=N0sVBhQpmLU

Ética nas pesquisas durante as pandemias: como os CEPs podem se preparar

(Research Ethics during Pandemics: How IRBs Can Prepare)

Appel JM, Wilets I.
Ethics & Human Research, 2023; 45: 26-34. https://doi.org/10.1002/eahr.500159
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eahr.500159
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: comités de ética en investigación, CEI, debilidades de CEI, consentimiento informado en ensayos clínicos, participación en ensayos clínicos en tiempo de pandemia

A pandemia de covid-19 impôs uma série de desafios complexos à comunidade de pesquisa dos EUA. Este estudo usa a covid-19 como um modelo de doença pandêmica para discutir duas dessas questões que ainda não foram totalmente abordadas na literatura sobre ética:
.

primeiro, se o processo de consentimento informado deve incluir um debate sobre os riscos pandêmicos, e em caso afirmativo, com que precisão se devem transmitir esses riscos para os possíveis participantes dos estudos clínicos e, em segundo lugar, se durante uma pandemia deve-se levar em conta o estado de vacinação ao inscrever sujeitos em estudos não relacionados com a pandemia, e em que circunstâncias

Monitoramento de várias pesquisas com vacinas da covid-19 financiadas pelo governo dos EUA

(Monitoring Multiple U.S. Government–Supported Covid-19 Vaccine Trials)

Hunsberger S, Ellenberg SS, Joffe S et al,
NEJM Evid 2023;2(3) DOI: 10.1056/EVIDctcs2200301
https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDctcs2200301
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: Operation Warp Speed, BARDA, DSMB, monitoramento de eventos adversos durante a pandemia, durante a pandemia, DSMB para vários projetos, supervisão de estudos clínicos financiados pelo governo, comitê de supervisão de dados e segurança.

Para acelerar o desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2, o governo federal dos EUA financiou vários testes de Fase 3 com candidatos a vacinas. Um único Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança (DSMB, siglas em inglês), composto por 11 membros, supervisionou todos os estudos financiados pelo governo, para garantir que a supervisão fosse bem coordenada, promover a harmonização dos desenhos e facilitar o compartilhamento de todo conhecimento relacionado com a segurança adequada a partir de todos os estudos.

A supervisão do DSMB engloba três áreas: (1) a realização dos estudos, incluindo a inscrição geral de sujeitos e dos subgrupos, e a qualidade e integridade dos dados; (2) a segurança, incluindo eventuais individuais preocupantes e as comparações entre os grupos randomizados; e (3) a análise preliminar de eficácia quando se cumprem os itens previamente estabelecidos.

Os desafios incluíam a escala e o ritmo dos estudos, a frequência dos eventos de segurança relacionados com a inscrição combinada de mais de 100 0000 participantes, muitos dos quais são adultos maiores de idade ou tem comorbidades que incrementam seu risco de sofrer eventos adversos graves, e o entorno politizado em que se realizaram os estudos.

Resumo ampliado do artigo realizado por Salud y Fármacos

O governo dos EUA lançou a Operação Warp Speed (OWS) em maio de 2020 para acelerar o desenvolvimento de vacinas contra a covid-19. A OWS é uma colaboração entre o setor farmacêutico, o governo (Biomedical Advanced Research and Development Authority ou BARDA e NIH) e o meio acadêmico. Todos os estudos clínicos de vacinas contra a covid-19 patrocinados pelo governo federal foram supervisionados pelo mesmo Conselho de Monitoramento de Dados e Segurança (DSMB) de 11 membros. Este artigo descreve a experiência dos membros desse DSMB e faz recomendações para futuros projetos semelhantes.

Esse DSMB era composto por especialistas em estudo clínico, bioestatísticos e um especialista em ética. Todos os membros eram membros independentes das organizações e instituições que patrocinavam os estudos clínicos e as equipes que os implementavam.
A medida que avançavam os estudos randomizados de Fase 3 de vacinas desenvolvidas pela Moderna, AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sanofi/GlaxoSmithKline e Novavax, o DSMB analisava dados não cegos. Essa carga de trabalho exigiu reuniões quase semanais.

No caso de estudos patrocinados pelo NIH, o DSMB tem uma função consultiva e se comunica diretamente com a direção dos NIH. Entretanto, neste caso, como a BARDA, a indústria e o

NIH desempenhavam um papel importante e complementar em cada um dos cinco estudos, foi formada uma equipe de supervisão composta por um representante de cada uma dessas três entidades (o fabricante da vacina, o NIH e a BARDA), e essa equipe recebeu recomendações do DSMB. Cada reunião do DSMB incluía três sessões com diferentes participantes: aberta (equipe do estudo), fechada (estatísticos não cegos e clínicos independentes não cegos) e executiva (sem outros participantes).

Após essas três sessões, o DSMB reuniu-se com o grupo de monitoramento e apresentou suas recomendações. Em alguns casos, as recomendações do DSMB foram discutidas ou esclarecidas. Posteriormente, o DSMB apresentou um resumo formal das recomendações ao grupo de supervisão, que as aceitou, modificou ou rejeitou. A empresa patrocinadora teve a palavra final na decisão com a contribuição do NIH e da BARDA. Dar a palavra final às empresas criou tensão. Geralmente, os DSMBs que colaboram com o NIH tentam chegar a um consenso, mas, nesse caso, as empresas de vacinas nem sempre seguiram essa estratégia.

Por exemplo, foram emitidos comunicados à imprensa que apresentavam os primeiros resultados, mas não incluíam as advertências sobre os dados que o DSMB havia recomendado.

No passado, o NIH utilizava um único DSMB para supervisionar vários estudos. A Divisão de AIDS tem três DSMBs que supervisionam estudos relacionados ao HIV/AIDS, e o Instituto Nacional do Câncer tem um DSMB para cada grupo de estudo cooperativo de câncer apoiado pelos NIH. O DSMB da vacina contra a covid-19 funcionou de forma um pouco diferente, pois monitorou estudos simultâneos de vacinas para prevenir a mesma doença na mesma população, o que lhe permitiu monitorar todos os estudos, tentar detectar eventos de segurança semelhantes e aplicar as lições aprendidas em um estudo aos outros. Por exemplo, o conselho monitorou cuidadosamente a ocorrência da síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia, eventos trombóticos e miocardite em todos os estudos.

O DSMB teve que ter um cuidado especial para não divulgar informações confidenciais sobre a vacina de uma empresa para outras; e também teve que levar em conta o impacto que a emissão de uma autorização de uso emergencial (AUE) para outras vacinas poderia ter sobre os estudos. Por exemplo, os estudos de Johnson & Johnson, AstraZeneca e Novavax estavam em andamento quando as vacinas da Moderna e da Pfizer-BioNTech receberam a AUE.

Como era do interesse dos participantes do estudo obter a vacina aprovada assim que fossem elegíveis, o DSMB incentivou a equipe do estudo a encorajar os participantes a receberem as vacinas, mesmo que isso criasse dificuldades na interpretação dos resultados do estudo. Um dos desafios mais importantes para o DSMB foi harmonizar definições, desfechos, critérios de elegibilidade, horários de visita, métodos de coleta de dados e soropositividade; mas isso não foi totalmente alcançado. Algumas diferenças entre os estudos foram mais importantes do que outras. As duas mais importantes foram as definições diferentes de um caso sintomático de covid-19 - o desfecho primário de cada um dos estudos - e as diferenças nos critérios de interrupção dos estudos.

Normalmente, a empresa estabelece todos os critérios pelos quais os testes devem ser conduzidos, sem a intervenção do DSMB, mas, no caso do covid, foi considerado extremamente importante exigir o mesmo critério de valoração principal para determinar o benefício e o mesmo nível de evidência para todas as vacinas. O DSMB queria evitar ser questionado sobre o fato de favorecer uma vacina ou uma empresa em detrimento de outra. Após uma reunião com o OWS, o NIH e a gerência do BARDA, foi estabelecida a necessidade de harmonizar as principais variáveis. À medida que os testes avançavam, o DSMB identificou oportunidades para analisar os dados. Infelizmente, os bancos de dados de cada estudo eram mantidos e controlados por cada empresa, e não era prioridade delas compartilhar os dados. Consequentemente, essas análises foram atrasadas ou ainda não foram realizadas.

Os protocolos especificavam que os participantes deviam ser observados durante dois anos para obter dados de eficácia e documentar a segurança a longo prazo; apesar disso, devido ao número de casos de covid-19, os resultados de eficácia foram publicados para cada estudo durante os seis meses seguintes ao seu início, afetando o papel do DSMB. Continuaram monitorando a segurança, mas já não era mais necessário manter informes de segurança cegos. O DSMB propôs colocar um fim a sua função de supervisão quando a empresa apresentasse os dados ao FDA, já que a FDA faria uma revisão independente de todos os dados a partir deste momento, e os membros da equipe poderiam revisar os eventos de segurança segundo o braço do estudo.

Lições aprendidas. Contar com um único DSMB para os estudos de vacinas contra a covid, por difícil que foi, resultou ser essencial, especialmente dada a imensa pressão política que rodeou o desenvolvimento das vacinas durante a pandemia. O DSMB supervisionou a aparição de incidentes de segurança, como o síndrome de Guillain-Barré, a myocarditis, a trombocitopenia e a trombose, em todos os estudos, facilitando a rápida notificação de tais incidentes à FDA.

Em outros projetos, deve ser discutido se as empresas devem ter o direito de publicar resultados sem obter a aprovação de todos os membros do grupo de supervisão. Cada membro do grupo de supervisão representava uma entidade com diferentes preocupações e motivações. O desejo da empresa de apresentar a vacina da melhor forma possível pode ter influenciado as decisões relativas à publicação dos resultados. O DSMB expressou preocupações em duas ocasiões sobre a precisão ou a integridade dos resultados relatados nos comunicados à imprensa, reconhecendo que as publicações subsequentes provavelmente incluiriam resultados substancialmente diferentes. A divulgação antecipada de resultados que podem mudar em publicações subsequentes pode levar à confusão ou desconfiança do público. Os comunicados à imprensa deveriam ter sido aprovados pelo grupo de supervisão, não apenas pela empresa. Os grandes bancos de dados desses estudos poderiam ser analisados para encontrar respostas para importantes questões de saúde pública. No futuro, um acordo prévio para disponibilizar os bancos de dados ao público em tempo hábil (definindo claramente o que é "tempo hábil"), especialmente considerando o investimento federal nos estudos, seria do interesse da saúde pública.

Para obter mais detalhes sobre o funcionamento desse DSMB, leia (de livre acesso em inglês)
Joffe S, Babiker A, Ellenberg SS, Fix A, Griffin MR, Hunsberger S, Kalil J, Levine MM, Makgoba MW, Moore RH, Tsiatis AA, Whitley R. Data and Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Clinical Trials. J InfectDis. 2021 Dec 15;224(12):1995-2000. Doi: 10.1093/infdis/jiab263. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8240876/

Ferramentas Úteis

Dez regras (não tão) simples para o compartilhamento de dados em pesquisas clínicas

(*Ten (not so) simple rules for clinical trial data-sharing*)
Pellen C, Le Louarn A, Spurrier-Bernard G, Decullier E, Chrétien J-M, Rosenthal E, et al.
PLoS Comput Biol 2023; 19(3): e1010879. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010879 (de livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: transparência da informação, integridade da ciência, analisar os dados em pesquisas clínicas, informar aos participantes.

Resumo: O compartilhamento de dados de estudos clínicos é muito importante para preservar a integridade da pesquisa, e é cada vez mais incentivado por periódicos, financiadores e outras partes interessadas, que inclusive exigem isso. Entretanto, as primeiras experiências com o compartilhamento de dados foram decepcionantes porque nem sempre foram feitas corretamente. De fato, os dados de saúde são delicados e nem sempre são fáceis de compartilhar de forma responsável. Propomos 10 regras para pesquisadores que desejam compartilhar seus dados. Essas regras abrangem a maioria dos elementos a serem considerados ao iniciar o louvável processo de compartilhamento de dados de estudos clínicos:

Regra 1: Cumprir os requisitos legais e regulamentares locais relacionados à proteção de dados.

Regra 2: Antecipar a possibilidade de compartilhar dados de estudos clínicos antes de obter financiamento.

Regra 3: Declarar a intenção de compartilhar dados ao registrar o estudo.

Regra 4: Envolver os participantes na pesquisa.

Regra 5: Determinar o método de acesso aos dados.

Regra 6: Lembrar-se de que existem outros elementos a serem compartilhados.

Regra 7: Não agir sozinho.

Regra 8: Faça o gerenciamento otimizado dos dados para garantir que os dados a serem compartilhados sejam úteis.

Regra 9: Minimizar os riscos

Regra 10: Buscar a excelência.

Identificação e gerenciamento de estudos clínicos problemáticos: Uma ferramenta para avaliar a integridade da pesquisa na para estudos controlados randomizados em síntese de evidências

(*Identifying and managing problematic trials: A research integrity assessment tool for randomized controlled trials in evidence synthesis*)
Weibel S, Popp M, Reis S et al
Res Syn Meth. 2022;1-13. https://doi.org/10.1002/jrsm.1599
Traduzido por Salud y Fármacos, , publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: RIA, research integrity assessment, risco de viés, estudos clínicos problemáticos, má conduta científica, integridade da ciência, medicina baseada em evidência.

Resumo
Os resultados da síntese de evidências dependem de que os estudos incluídos tenham aderido a boas práticas clínicas e que os resultados não sejam falsos ou inventados. Os estudos problemáticos seja por má conduta científica, uma prática questionável de pesquisa ou por um erro honesto podem distorcer os resultados da síntese de evidência. Os autores que sintetizam evidência precisam de ferramentas transparentes para identificar e gerir estudos problemáticos e evitar resultados equivocados. Como autores Cochrane da síntese de evidências de estudos que usaram ivermectina para a covid-19, identificamos muitos estudos que eram problemáticos em termos de integridade da pesquisa e conformidade regulatória. Por meio de discussão iterativa, desenvolvemos uma ferramenta para avaliar a integridade da pesquisa. (Research Integrity Assessment RIA) de estudos clínicos controlados e randomizados.

Neste artigo, justificamos a aplicação dessa ferramenta RIA para este estudo de caso, que avalia seis critérios: retratação do estudo, registro prospectivo do estudo clínico, ética adequada, grupo de autores, credibilidade dos métodos (por exemplo, randomização) e plausibilidade dos resultados. A ferramenta foi usada na revisão da Cochrane durante a triagem, para verificar a elegibilidade dos estudos. Os estudos problemáticos foram excluídos e aqueles com perguntas abertas foram deixados de lado até o esclarecimento. Dois autores tomaram, de forma independente, as decisões com base nos critérios de RIA e relataram de forma transparente. Na primeira atualização da revisão usando essa ferramenta mais de 40% dos estudos foram excluídos.

Trata-se de uma ferramenta complementar, antes de avaliar o "risco de viés", para garantir a integridade e a autenticidade dos estudos. Ela permite uma abordagem padronizada para identificar e gerenciar estudos problemáticos.

Artigo disponível em inglês neste link
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jrsm.1599

Ensaios Clínicos e Ética

Uma base excepcionalmente boa para ética na pesquisa *(An Uncommonly Good Foundation for Research Ethics).*
King NMP
Ethics & Human Research, 2023; 45: 40-42. https://doi.org/10.1002/eahr.500161
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eahr.500161
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: formação em ética de pesquisa, livro de referência em ética de pesquisa, Alex London

Os estudiosos de ética na pesquisa, pesquisadores clínicos e os que pesquisam em seres humanos deveriam ler um livro extenso de filosofia moral sobre os fundamentos da ética em pesquisa? Claro. Por quê? Porque qualquer pessoa que já tenha tentado descobrir como a ética se encaixa na pesquisa e na conformidade regulatória, ou que tenha tentado acompanhar a vasta gama de regulamentações, diretrizes, materiais educativos e literatura acadêmica, sabe que o sistema de proteção de sujeitos humanos envolvidos em pesquisa está repleto de contradições, lacunas e confusão. Ele se mantém muito bem, mas muitos estudiosos há muito tempo são confrontados com os pontos frágeis da teoria e da prática de MacGyver que são reconhecidamente problemáticos. For the Common Good: Philosophical Foundations of Research Ethics, (Pelo Bem Comum: Fundamentos Filosóficos da Ética em Pesquisa), de Alex John London, vem ao socorro, oferecendo uma base teórica eloquentemente estruturada, bem justificada e, em última análise, persuasiva, sobre qual pode-se construir as reparações necessárias.

Do que estamos falando quando nos referimos a "equipoise"? Entrevistas com partes interessadas avaliando o uso da equipoise na ética da pesquisa clínica (*What do we talk about when we talk about "equipoise"? Stakeholder interviews assessing the use of equipoise in clinical research ethics*)
Dewar B, Chevrier S, De Meulemeester J. et al.
Trials 2023;24, 203. https://doi.org/10.1186/s13063-023-07221-3
https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-023-07221-3#citeas
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: princípios éticos em pesquisa clínica, balanço risco-benefício, equilíbrio, viés de alocação de participantes em estudos clínicos, formas de avaliar a "equipoise.

Resumo
Introdução. A palavra "Equipoise", geralmente definida como a incerteza entre os efeitos relativos dos tratamentos que estão sendo comparados em um estudo, é frequentemente mencionada como um padrão ético para a condução de estudos clínicos randomizados. No entanto, ele parece ser definido de várias maneiras diferentes, e indivíduos diferentes podem usá-lo de forma diferente. Exploramos como os pesquisadores clínicos, os presidentes dos comitês de ética em pesquisa e os filósofos da ciência definem e raciocinam com esse termo.
Métodos. Realizamos entrevistas semiestruturadas sobre sobre ética em estudos clínicos com 15 pesquisadores clínicos, 15 presidentes de comitês de ética em pesquisa e 15 filósofos da ciência/bioeticistas. Cada participante recebeu um conjunto padronizado de 10 perguntas, 4 das quais eram especificamente sobre "equipoise". Todas as entrevistas foram realizadas por telefone e transcritas. As respostas foram analisadas usando um método de teoria fundamentada modificado.

Resultados. Quarenta e três respondentes definiram "equipoise" de 7 maneiras logicamente diferentes, e 2 respondentes não conseguiram definir explicitamente. A definição mais frequente, oferecida por 14 entrevistados (31%) descreve "equipoise" como uma discordância no nível de uma comunidade de médicos. Houve uma variabilidade significativa nas definições oferecidas entre e dentro dos grupos. Quando perguntados sobre como "operacionalizar" a equipoise, ou seja, como verificar ou testar sua presença, os entrevistados mencionaram sete alternativas, sendo a mais frequente delas relacionada a uma revisão da literatura (15/45, 33%). A grande maioria dos entrevistados (35/45, 78%) disse que o conceito era útil, embora muitos tenham reconhecido que a falta de uma definição ou operacionalização clara era problemática.

Conclusão. Existe uma variabilidade significativa nas definições de "equipoise" oferecidas pelos entrevistados, sugerindo que os membros de um grupo e de diferentes grupos podem se referir a diferentes conceitos quando se referem a "equipoise". Essa falta de uniformidade pode afetar o princípio da justiça e da transparência e abre a porta para possíveis problemas éticos na avaliação de estudos clínicos. Por exemplo, um paciente pode interpretar "equipoise" de uma forma muito diferente da dos pesquisadores que o inscreveram em um estudo, e isso pode significar que sua concordância em participar foi baseada em falsas suposições.

Nota de Saúde y Fármacos: Outro artigo interessante sobre "equipoise", com ênfase em estudos clínicos relacionados à covid é: London AJ, Seymour CW. The Ethics of Clinical Research: Managing Persistent Uncertainty. JAMA. 2023;329(11):884–885. doi:10.1001/jama.2023.1675 https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2801829 (de livre acesso em inglês)

Revelar conflitos de interesse a possíveis participantes de pesquisas: bom para nada?

(Disclosing Conflicts of Interest to Potential Research Participants: Good for Nothing?)

de Melo-Martín, I.
Ethics & Human Research, 2023; 45: 2-13. https://doi.org/10.1002/eahr.500157
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eahr.500157 ($$$)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: revelar de conflitos de interesse, informar os participantes de estudos clínicos sobre conflitos de interesse, integridade da ciência e conflitos de interesse, gestão de conflitos de interesse.

Resumo
A crescente comercialização da ciência levantou preocupações sobre conflitos de interesses financeiros. As evidências sugerem que esses conflitos ameaçam a integridade da pesquisa e o bem-estar dos participantes da pesquisa. A fim de minimizar esses efeitos negativos, os órgãos federais, as instituições acadêmicas e as editoras desenvolveram políticas de conflito de interesses. Entre essas políticas, as recomendações ou exigências de revelação de conflitos de interesses financeiros aos possíveis participantes de pesquisa e pacientes tornaram-se comuns. Neste artigo, argumento que a revelação de conflitos de interesse aos possíveis participantes de pesquisa não consegue atingir os importantes objetivos morais nos quais tais políticas presumivelmente se baseiam. Isso ocorre porque a revelação é simplesmente o meio errado para atingir alguns dos objetivos em questão, ou porque, embora a revelação possa ser um meio apropriado para atingir alguns desses objetivos, a maneira como ela é aplicada impede que o objetivo moral desejável seja atingido
.

Frequência da violação das normas de ética de pesquisa (*Extent of Violations of Research Ethics Norms*).

Slotfeldt-Ellingsen D. In: Professional Ethics for Research and Development Activities. Springer, Cham. 2023
https://doi.org/10.1007/978-3-031-25484-0_21
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-25484-0_21
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: violações éticas no curso da pesquisa, violação de padrões éticos de pesquisa, descrição de casos de violações éticas de pesquisa

Resumo
Os pesquisadores têm a reputação de manter altos padrões éticos, ou seja, de serem verdadeiros, objetivos, responsáveis, precisos, etc. Os pesquisadores que foram flagrados cometendo práticas eticamente irresponsáveis foram considerados exceções. Nos últimos anos, vários pesquisadores estudaram se isso é realmente correto. Os resultados são surpreendentes: as violações dos padrões éticos reconhecidos são comuns. Este capítulo resume alguns desses estudos.

Reações a pesquisadores que violam as regras de ética em pesquisa

(Reactions to Researchers Who Violate Research Ethics Norms).

Slotfeldt-Ellingsen, D. En: Professional Ethics for Research and Development Activities. Springer, Cham. 2023https://doi.org/10.1007/978-3-031-25484-0_24
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-25484-0_24#citeas
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: punições para pesquisadores que violam princípios éticos, medidas dissuasórias para pesquisadores, medidas disciplinares para pesquisadores.

Resumo
Quando uma organização de pesquisa conclui que um funcionário violou os padrões de ética em pesquisa, ela deve impor (1) medidas disciplinares contra aqueles que agiram de forma imprópria, adaptadas à gravidade do caso e ao grau de culpabilidade, e (2) medidas para evitar a recorrência, corrigir erros, limitar qualquer dano, garantir a justiça para as partes afetadas, etc.

Os instrumentos legais do órgão de pesquisa foram revisados. As possíveis sanções, não aquelas que podem ser impostas pelo empregador, mas aquelas que podem ser aplicadas por outras entidades, também são discutidas brevemente.

Pfizer y Valneva publicam informação atualizada sobre o ensaio clínico de fase 3 que avalia a vacina contra a Doença de Lyme VLA15

(Pfizer and Valneva Issue Update on Phase 3 Clinical Trial Evaluating Lyme Disease Vaccine Candidate VLA15)

Valvena, 17 de fevereiro de 2023

https://www.globenewswire.com/news-release/2023/02/17/2610346/0/en/Pfizer-and-Valneva-Issue-Update-on-Phase-3-Clinical-Trial-Evaluating-Lyme-Disease-Vaccine-Candidate-VLA15.html

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: pesquisa clínica mal feita, problemas com implementação de pesquisa clínica, doença de Lyme, Valneva, Pfizer, VALOR, violação de Boas Práticas Clínicas, acesso a cuidados, Reify Health

Nova York e Saint-Herblain (França), 17 de fevereiro de 2023 - A Pfizer Inc. e a Valneva SE anunciam que a Pfizer, como patrocinadora do estudo, decidiu remover uma porcentagem significativa de participantes que haviam se inscrito no estudo clínico de Fase 3 Vaccine Against Lyme for Outdoor Recreationists (VALOR) (NCT05477524) nos EUA. O estudo está pesquisando a eficácia, a segurança e a imunogenicidade de uma vacina candidata experimental contra a doença de Lyme, a VLA15. Esses participantes do estudo, que representam aproximadamente metade do total de participantes inscritos no estudo, estão sendo suspensos após violações das Boas Práticas Clínicas (GCP) em determinados locais de estudos clínicos administrados por um operador externo de estudos clínicos. A suspensão desses participantes não se deveu a nenhuma preocupação de segurança com a vacina experimental ou a qualquer evento adverso relatado pelos participantes. As BPC são o padrão internacional para a qualidade ética e científica dos estudos clínicos, e todos os investigadores clínicos devem aderir a ela. Esses padrões são projetados para colocar os interesses dos participantes em primeiro lugar e para garantir um alto nível de integridade científica. Quando a Pfizer tomou conhecimento de possíveis violações da GCP, realizou uma revisão completa das operações e coleta de dados nos centros de estudos clínicos gerenciados pelo operador terceirizado e determinou a conduta a ser seguida com base nas salvaguardas operacionais padrão.

O estudo clínico continua a ser implementado em outros locais não gerenciados pelo operador terceirizado, e a Pfizer continua a registrar novos participantes nesses locais. As empresas pretendem trabalhar com as autoridades regulatórias e, conforme anunciado anteriormente, em 2025, a Pfizer pretende apresentar um Pedido de Licença Biológica (BLA) ao FDA e um Pedido de Autorização de Comercialização (MAA) à Agência Europeia de Medicamentos (EMA), dependendo da conclusão bem-sucedida dos estudos de Fase 3 e sujeito à concordância dessas agências regulatórias com as modificações propostas para o plano de implementação do estudo clínico.

Os participantes estão sendo notificados, e a Pfizer também notificou a FDA, outras agências reguladoras e o Comitê de Ética em Pesquisa independente que aprovou este estudo.

A integridade dos dados coletados em estudos clínicos é essencial para fornecer evidências e criar confiança na segurança e eficácia de uma possível vacina ou medicamento.

Nota de Saúde e Fármacos. De acordo com uma nota publicada na Endpoints [1], uma empresa de pesquisa contratada (Care Access) que estava envolvida no estudo da Pfizer com essa vacina já havia alertado a empresa sobre problemas com o estudo clínico vários meses antes.

Até o final de fevereiro de 2023, a Care Access, empresa de testes da Reify Health, operava mais da metade dos locais nos EUA para a fase final do teste da vacina contra a doença de Lyme em estágio avançado da Pfizer, e havia inscrito milhares de pessoas. Ralph Passarella, Conselheiro Delegado da Reify, comunicou aos funcionários que sua empresa solicitou meses atrás que sua parte do estudo fosse interrompida enquanto os problemas eram investigados.

De acordo com Passarella, a Pfizer respondeu dizendo que não poderia pausar sua parte "porque se isso chegar à imprensa, será interpretado como se houvesse um problema de segurança com a vacina".

A Pfizer disse à Endpoints que iniciou uma revisão do estudo assim que a Care Access a informou sobre possíveis violações de boas práticas clínicas (GCP) e, ao descobrir as possíveis violações, teve que fazer outra revisão.

A Pfizer não disse quando recebeu a notificação da Care Access ou quais eram os problemas. Mas em 17 de fevereiro, seis meses depois que Passarella disse que sua empresa havia originalmente solicitado a interrupção do trabalho, a Pfizer anunciou que estava retirando milhares de participantes do estudo da vacina contra a doença de Lyme, cerca de metade das 7.000 pessoas inscritas na época (a amostra esperada era de 18.000) e todas as pessoas que a Care Access havia inscrito. O chefe executivo da Care Access, Ahmad Namvargolian, se recusou a comentar as conversas entre a empresa e a Pfizer, chamando-as de confidenciais e dizendo que os comentários de Passarella estavam fora de contexto.

"Até sua recente decisão, a Pfizer demonstrou repetidamente, e com razão, sua confiança em nossa capacidade de conduzir o estudo clínico", disse Namvargolian. "Continuamos a apoiar o trabalho que realizamos no estudo." A Care Access disse que compartilhou sua versão da história com a FDA.

A Reify Health foi fundada em 2012, está avaliada em US$ 4,8 bilhões e esperava-se que pudesse trabalhar com fabricantes de medicamentos para realizar testes clínicos de forma mais rápida e equitativa do que as organizações de pesquisa contratadas, ou CROs, que dominam o campo.

A Reify tem duas divisões, uma divisão de tecnologia conhecida como OneStudyTeam e sua unidade de pesquisa por contrato, Care Access, que foi lançada em 2016. Além da Pfizer, seus registros mostram que ela realiza testes para fabricantes como Eli Lilly, a unidade Janssen da Johnson & Johnson, Moderna e Amgen.

A Care Access prometeu levar a vacina da Pfizer para clínicas e pequenas comunidades (onde a doença de Lyme é mais prevalente) que não foram atendidas pelos testes e ajudar a Pfizer a registrar rapidamente o estudo, com a meta de aprovação da vacina pela FDA em 2025.

Se a Pfizer estava preocupada com a percepção do público sobre a interrupção do estudo, ela tinha razão. Em 1998, a FDA aprovou uma vacina contra a doença de Lyme chamada LYMErix, produzida pelo que hoje é a GSK. Os dados do estudo mostraram que ela reduziu a doença em 76% no ano seguinte à vacinação, de acordo com um artigo de revisão publicado na revista Epidemiology & Infection.

No entanto, relatos de efeitos colaterais na mídia, seguidos de ações judiciais, condenaram a vacina. Alguns pacientes começaram a se queixar de dores nas articulações e artrite após receberem a vacina. A FDA analisou os dados de segurança do estudo, bem como os relatórios de acompanhamento de longo prazo, e não encontrou nenhuma ligação entre a vacinação e os efeitos colaterais de longo prazo. Entretanto, isso foi suficiente para tornar a vacina um fracasso comercial. Em 2001, as vendas despencaram. No ano seguinte, a empresa retirou a vacina do mercado.

Fonte original

1.Armstrong D. D. Pfizer was warned of Lyme study problems months ago, trial research startup's CEO tells employees. Endpoints, 28 de febrero de 2023 https://endpts.com/pfizer-was-warned-of-lyme-study- problems-months-ago-trial-research-startups-ceo-tells-employees/

FDA adverte pesquisador sobre problemas de projeto de estudo e falta de aderência à regulamentação

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(2)

Tags: Maggie Jeffries, Avanti Anesthesia, integridade da ciência, ensaio clínico problemático, violações éticas durante a investigação.

Segundo uma nota publicada no Endpoints que resumimos a seguir [1], Maggie Jeffries, proprietária da Avanti Anesthesia, recebeu uma carta de advertência da FDA em se mencionam duas pesquisas:uma em que Jeffries atuou como patrocinadora-pesquisadora de um estudo com pacientes operados de cataratas,e outra que realizou para la Imprimis Pharmaceuticals.

No estudo em que atuou como patrocinadora, se estudou a combinação de diazepam, tramadol, ondansetron e midazolam/ketamina HCl/ondansetron (MKO Melt), que, segundo Jeffries, "se utiliza habitualmente para a sedación durante la cirugía de cataratas". Entretanto, FDA rebateu: a administração de tramadol oral e diazepam oral na população submetida a cirurgia de cataratas aumenta significativamente os riscos associados ao uso dos produtos farmacológicos... as meia vidas dos fármacos superarão o tempo médio de recuperação, aumentando o risco de efeitos adversos nos sujeitos".

E mesmo que Jeffries tenha declarado à FDA que as doses dos fármacos que utilizou em suas pesquisas "se ajustam ao que é habitual e acostumado na administração de anestesia", a FDA disse que essa afirmação "é objetivamente incorreta, porque o registro dos respectivos fármacos mostra que nem o tramadol oral nem o diazepam oral estão indicados para a anestesia". A FDA também assinalou que no estudo se utilizou uma dose de tramadol de 100 mg, independentemente da função hepática do paciente, mesmo quando se recomenda uma dose menor em pacientes com insuficiência hepática.

A FDA também descobriu que Jeffries não fez " uma supervisão adequada da segurança antes, durante e depois da intervenção cirúrgica; nem supervisionou os efeitos adversos (EA);e não tinha critérios de interrupção do estudo, nem critérios de exclusão".

Para fugir à sugestão de Jeffries de que o uso destes fármacos não requereria a solicitação de medicamentos novo (investigational new drug ou IND), que se exige em todos os estudos clínicos com humanos nos EUA, a FDA assinalou que "desde muito tempo sustenta que quando um pesquisador limita suas opções, as de seus pacientes e das pessoas que trabalham para ele no tratamento desses pacientes, está realizando uma pesquisa clínica".

Fonte Original

1. Brennan Z. FDA warns anesthesiologist for running clinical investigations without an IND. Endpoints, 14 de marzo de 2023 https://endpts.com/fda-warns-anesthesiologist-for-running-clinical-
investigations-without-an-ind/

Aprovação de medicamentos que não atingem os critérios primários de estudos principais, 2018-2021

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(2)

Tags: FDA, aprovação frívola de medicamentos, medicamentos que não atingem o critério principal de valoração, comercialização de medicamentos que não demonstraram eficácia.

Um estudo recente [1] procurou determinar com que frequência e sob qual justificativa a FDA aprova medicamentos cujos estudos clínicos essenciais não conseguiram demonstrar eficácia, como foi o caso da aprovação do aducanumab para a doença de Alzheimer.

Os pesquisadores usaram os pedidos de novos medicamentos aprovados pela FDA entre 2018 e 2021 e, a partir deles,

identificaram os estudos principais, os critérios primários e se os estudos clínicos atingiram os objetivos propostos. Em seguida, identificaram os medicamentos que não atenderam a pelo menos um dos critérios pré-especificados e obtiveram informações sobre as características do medicamento, o estudo principal e os critérios. Em seguida, analisaram como a FDA justificou a aprovação desse produto no pacote de aprovação, se foi necessário ou solicitado um estudo pós-comercialização e se o estudo pós-comercialização incluiu o critério primário que não havia sido atingido no primeiro estudo.

Entre 2018 e 2021, a FDA aprovou 210 novos medicamentos, incluindo 21 (10,0%) que não atingiram níveis pré-estabelecidos de eficácia para um ou mais dos critérios primários usados nos estudos principais. Esses medicamentos foram aprovados para 21 indicações clínicas exclusivas. Desses medicamentos, 11 (52,4%) eram os primeiros da classe, 10 (47,6%) receberam a designação de órfãos e 13 (61,9%) receberam revisão acelerada. Antes da aprovação, um comitê consultivo foi convocado para 3 (14,3%) dos medicamentos.

No total, essas 21 aprovações foram apoiadas por 56 estudos principais, mas para 5 (23,8%) deles apenas um único estudo principal estava disponível. Esses 56 estudos incluíram 74 critérios de eficácia dos quais 27 (36,5%) não foram atendidos; entre essas 27 variáveis, 13 (48,1%) eram resultados clínicos, 7 (25,9%) eram marcadores substitutos, 4 (14,8%) eram escalas clínicas e 3 (11,1%) eram variáveis combinadas. Quatro aprovações de medicamentos - naxitamab-gqgk para neuroblastoma refratário ou recorrente de alto risco, bromidrato de tazemetostat para sarcoma epitelióide, cloridrato de migalastat para adultos com doença de Fabry e asparaginase de erwinia chrysanthemi (recombinante) para leucemia linfoblástica aguda e linfoma linfoblástico - foram baseados em um único estudo pivotal com resultados nulos para todos os critérios primários incluídos em estudos pivotais.

A justificativa mais frequente dada pela FDA para a aprovação dos 21 medicamentos foi o sucesso em pelo menos um outro estudo principal (n=13; 61,9%), resultados positivos em critérios secundários ou exploratórios no estudo principal (n=10; 47,6%) e uma análise post hoc favorável (n=7; 33,3%). Para 7 (33,3%) dos medicamentos, a FDA exigiu ou solicitou estudos pós-comercialização que abordassem o critério primário que não havia sido atingido.

Os pesquisadores não puderam analisar os pedidos de novos medicamentos retirados ou rejeitados, pois essas informações não são públicas, e concluíram que uma maior transparência na tomada de decisões da FDA poderia aumentar a confiança em novos medicamentos de médicos, pacientes e pagadores, além de melhorar seu uso clínico.

Fonte Original

1.Johnston JL, Ross JS, Ramachandran R. (US Food and Drug Administration Approval of Drugs Not Meeting Pivotal Trial Primary End Points, 2018-2021). JAMA Intern Med. Published online. February 13, 202. https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/28 01023

Comitês de Ética em Pesquisa

Guia da FDA para gerenciar pesquisas pediátricas que os CEPs não podem aprovar nos EUA

Salud y Fármacos
Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(2)

Tags: regulamentação de estudos clínicos pediátricos, OHRP, protocolos não aprovados por CEPs, limitações do CEP, protocolos a serem aprovados pela FDA ou OHRP

O Regulatory News [1] relata que, no final de março de 2023, a FDA emitiu um guia preliminar [2] para informar os patrocinadores e os comitês de ética em pesquisa (CEPs) sobre o processo de encaminhamento de pesquisas pediátricas quando os CEPs normalmente não aprovariam tais pesquisas. Nesses casos, um CEP pode encaminhar o estudo para a FDA ou para o Office of Human Research Protection (OHRP) do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS).

A realização de estudos clínicos pediátricos é delicada. Em geral, se um estudo representar um risco significativo para um paciente, um CEP deve monitorar o estudo para garantir que os interesses dos pacientes sejam considerados.

A pesquisa com seres humanos supervisionada pelo HHS e pela FDA é regida pelos regulamentos contidos no 45 CFR (Código de Regulamentos Federais), parte 46, subparte D, e 21 CFR, parte 50, subparte D, respectivamente, coletivamente denominados "subparte D". Essas regulamentações garantem que a pesquisa não envolva mais do que um risco mínimo ou, se o risco for mais do que mínimo, que haja "a perspectiva de benefício direto para os indivíduos" ou "conhecimento generalizável sobre a doença ou condição dos indivíduos".

Se o estudo proposto, envolvendo crianças, não atender a esses requisitos, a FDA diz que a pesquisa pode ser realizada se um CEP "considerar que a pesquisa representa uma oportunidade razoável de avançar na compreensão, prevenção ou alívio de um problema grave que afeta a saúde e o bem-estar das crianças", e o comissário da FDA ou o secretário do HHS consultar especialistas no assunto e se oferecer para conduzir a pesquisa.

O comissário da FDA ou o secretário do HHS consulta especialistas no assunto, oferece uma oportunidade para comentários públicos e determina que o estudo atenda aos requisitos da subparte D ou a várias condições adicionais. Essas condições incluem que a pesquisa "represente uma oportunidade razoável para promover a compreensão, a prevenção ou o alívio de um problema grave que afete a saúde ou bem estar das crianças" seja realizado de acordo com princípios éticos sólidos; e inclua disposições adequadas para obter o consentimento de crianças e a permissão de seus pais ou responsáveis.

Os critérios para essa análise são encontrados no 21 CFR 50.54 e no 45 CFR 46.407. "Um CEP pode encaminhar uma investigação envolvendo crianças à FDA e/ou ao OHRP para análise [regulatória], conforme apropriado", afirma a orientação. "Independentemente do órgão ao qual a solicitação é enviada, tanto a FDA quanto o OHRP pretendem consultar-se mutuamente sobre quaisquer encaminhamentos recebidos [de acordo com suas respectivas regulamentações] para garantir que a agência apropriada tenha sido notificada e para determinar se uma revisão conjunta (ou seja, se a FDA e o OHRP devem conduzir uma revisão)".

A versão preliminar da orientação explica o processo para determinar se a FDA, o OHRP ou ambos têm jurisdição sobre um estudo específico, o processo de revisão e aceitação de encaminhamentos, e fornece recomendações para a preparação da reunião do Comitê Consultivo Pediátrico (PAC) e do Sub Comitê de Ética Pediátrica (PES) ou para a reunião do Painel de Especialistas do OHRP; também fornece informações sobre a determinação final feita por alguma das agências.

A guia também explica as diferenças no processo quando a FDA e o OHRP realizam uma revisão conjunta, fornece informações adicionais para casos em que a pesquisa é realizada em vários locais e descreve o processo de revisão abreviado para estudos semelhantes aos considerados em reuniões anteriores do PAC/PES ou do painel de especialistas.

Em setembro de 2022, a FDA também emitiu orientações sobre a extrapolação de dados de adultos para populações pediátricas e orientações sobre questões éticas e fisiológicas que os patrocinadores devem considerar ao planejar a realização de estudos de farmacologia clínica com produtos pediátricos.

Em outubro de 2022, a FDA emitiu orientações descrevendo como os patrocinadores podem medir o crescimento pediátrico de forma consistente em estudos clínicos com medicamentos para tratar doenças raras e comuns.

Fonte original

1. Al-Faruque, Ferdous. Guidance details review process for pediatric research not approvable by an IRB. *Regulatory News.* 3 April 2023 https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/4/guidance-details-review-process-for-pediatric-rese

Referência

2. FDA. Research Involving Children as Subjects and Not Otherwise Approvable by an IRB: Process for Referrals to FDA and OHRP Guidance for Institutional Review Boards, Institutions, Investigators, and Sponsors https://www.fda.gov/media/166731/download

Comitês de Ética em Pesquisa: ações necessárias para melhorar a supervisão federal e analisar sua eficácia.

(*Institutional Review Boards: Actions Needed to Improve Federal Oversight and Examine Effectiveness*)

GAO

GAO-23-104721, 17 de janeiro de 2023 https://www.gao.gov/products/gao-23-104721

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: comitês de ética privados, comitês de ética comerciais, Advarra, WCG, comitês de ética independentes, CEPs com conflitos de interesse, Elizabeth Warren, GAO, comitês de ética vulneráveis à manipulação

Entre os anos de 2012 e 2020, a maioria dos CEPs estavam sediados em universidades, de acordo com dados do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS). De acordo com
dados da FDA, os CEPs universitários foram responsáveis pela revisão da maioria das pesquisas relacionadas a determinados medicamentos sendo pesquisados.

Alguns CEPs são independentes, o que significa que não fazem parte de instituições que conduzem ou patrocinam pesquisas. Os dados da FDA mostram que esses CEPs independentes têm analisado uma proporção cada vez maior de pesquisas sobre medicamentos: 25% dessas pesquisas em 2012 e 48% em 2021. Ao mesmo tempo, o número de CEPs independentes diminuiu bastante devido à sua consolidação. Isso está parcialmente relacionado ao investimento de capital privado nos CEPs.

A FDA e o HHS Office of Human Research Protection (OHRP) supervisionam cerca de 2.300 CEPs sediados nos EUA (operados por cerca de 1.800 organizações que podem registrar e operar um ou mais CEPs) por meio de inspeções de rotina ou por justa causa. Essas inspeções avaliam se os CEPs aderem aos padrões federais ao analisar pesquisas. A FDA e o OHRP consideram vários fatores ao selecionar as organizações a serem inspecionadas, levando em conta vários fatores, inclusive o volume de pesquisas que analisam. Entretanto, o Government Accountability Office - GAO constatou que esses órgãos inspecionam relativamente poucos CEPs.

Os funcionários do OHRP disseram que sua meta é realizar de três a quatro inspeções de rotina por ano, enquanto a FDA, entre os anos fiscais de 2010 e 2021, realizou uma média de 133 inspeções por ano. Nenhum dos órgãos fez uma avaliação baseada em risco de seu programa de inspeção de CEPs com o objetivo de ajudar a garantir que um número suficiente de CEPs seja inspecionado anualmente e otimizar suas responsabilidades na proteção de sujeitos humanos. Essa estratégia seria consistente com os princípios federais de gerenciamento de riscos.

Embora as agências monitorem os CEPs para determinar se eles aderem aos regulamentos, o OHRP e a FDA não avaliaram até que ponto as revisões dos CEPs são eficazes na proteção dos seres humanos. Isso se deve ao fato de as agências não terem decidido a melhor forma de fazer isso. Avaliar a eficácia é um desafio, em parte, porque não há medidas validadas e os CEPs são apenas uma das partes interessadas responsáveis pela proteção de seres humanos.

Convocar as partes interessadas para identificar estratégias de avaliação da eficácia dos CEPs seria consistente com as responsabilidades do OHRP e da FDA, mudaria as práticas de gerenciamento e ajudaria a garantir que os CEPs protejam os seres humanos com sucesso.

Por que o GAO conduziu esse estudo?
Os CEPs analisam os protocolos de pesquisa que envolvem seres humanos para garantir que os riscos para os seres humanos sejam minimizados e que os participantes tenham informações suficientes para dar seu consentimento de participação. No passado, os CEPs eram baseados em instituições de pesquisa, por exemplo, centros acadêmicos. Com o tempo, os CEPs independentes tornaram-se mais proeminentes na análise de pesquisas com seres humanos. Alguns legisladores e outros questionaram o aumento do uso de CEPs independentes e seu impacto sobre a proteção de sujeitos humanos.

O GAO foi solicitado a estudar os CEPs independentes, os processos que eles usam para proteger os sujeitos humanos e os padrões de qualidade dos CEPs, entre outras coisas. Este relatório descreve a composição do mercado de CEPs e analisa como o OHRP e a FDA supervisionam os CEPs, entre outros objetivos.

O GAO analisou leis e regulamentações federais e artigos publicados entre 2010 e junho de 2021, analisou o registro de CRI, pedidos de medicamentos e dados de inspeção, entrevistou funcionários da FDA e do OHRP, especialistas e partes interessadas, e também entrevistou 11 CEPs selecionados para incluir CEPs de vários tipos, tamanhos e outros fatores.

Recomendações
O GAO faz quatro recomendações, incluindo que o HHS e a FDA realizem avaliações anuais de risco para determinar se os órgãos inspecionam rotineiramente um número adequado de CEPs, para otimizar o uso de inspeções na supervisão de CEPs, para proteger os participantes de pesquisas e também para analisar e implementar estratégias para medir a eficácia dos CEPs. O HHS concordou com as recomendações.

O Subsecretário de Saúde deve assegurar que o OHRP tome medidas para garantir a precisão dos dados do protocolo que são coletados no registro de CEP mantido pelo OHRP. Isso poderia incluir a atualização das instruções para os CEPs e a análise da precisão dos dados de uma amostra de CEPs (Recomendação 1).

O Subsecretário de Saúde deve garantir que o OHRP realize uma avaliação de risco anual para determinar se a agência está realizando um número adequado de inspeções de rotina de CEPs, para otimizar o uso das inspeções de CEPs em sua supervisão e para proteger os participantes de pesquisas (Recomendação 2).

O Comissário da FDA deve realizar uma avaliação anual de riscos para determinar se a agência está realizando um número adequado de inspeções de rotina dos CEPs e para otimizar o uso das inspeções dos CEPs em sua supervisão e para proteger os participantes de pesquisas (Recomendação 3).

O Secretário de Saúde e Serviços Humanos deve garantir que o OHRP e a FDA reúnam as partes interessadas para discutir estratégias para medir a eficácia dos CEPs na proteção de sujeitos humanos e implementar as estratégias conforme apropriado. Essas estratégias podem incluir medidas de eficácia, auditorias de pares de reuniões e decisões do CEP, protocolos simulados, pesquisas com membros do CEP, pesquisadores e participantes de pesquisas com seres humanos ou outras abordagens (Recomendação 4).

Nota de Saúde e Fármacos. Em 2009, o GAO revelou que os CEPs eram suscetíveis à manipulação [1]. O papel preponderante desempenhado pelos comitês independentes se deve à crescente demanda do setor farmacêutico por revisões rápidas de protocolos.

Ed Silverman afirma [2] que uma orientação da FDA de 2006 recomendou que as empresas farmacêuticas e outros patrocinadores de estudos clínicos escolhessem um único CEP para revisar os protocolos de pesquisa de todos os locais onde o estudo será realizado. Os CEPs independentes geralmente são escolhidos para essa tarefa porque fazem isso mais rapidamente do que os CEPs institucionais. O GAO constatou que quatro CEPs independentes levaram apenas uma semana para realizar uma revisão inicial a partir do momento em que um protocolo de pesquisa clínica foi enviado a eles, enquanto universidades, hospitais e outras instituições levaram de três a oito semanas. Do envio do protocolo à revisão final, dois CEPs independentes levaram três semanas, enquanto dois CEPs afiliados a instituições levaram 18 semanas.

De acordo com o relatório do GAO, dois CEPs independentes - WCG e Avarra - que foram criados com capital privado, analisam 92% da pesquisa clínica de novos medicamentos nos EUA.

A senadora democrata Elizabeth Warren, uma das três legisladoras que, em 2020, solicitou ao GAO que analisasse a supervisão dos CEPs pelo governo federal, disse que estava preocupada com a capacidade dos CEPs de lidar com conflitos de interesse e testes clínicos "pay-to-play".

Referência
1. GAO. Undercover Tests Show the Institutional Review Board SystemIs Vulnerable to Unethical Manipulation. GAO, marzo 2009 https://www.gao.gov/assets/gao-09-448t.pdf
2. Silverman Ed. Government watchdog calls for stronger oversight offor-profit research review boards. Statnews, 17 de febrero de 2023 https://www.statnews.com/pharmalot/2023/02/17/clinical-trials-irb-private-equity-warren/

Legalmente eficaz, mas eticamente inadequado: políticas do CEP para obter consentimento de representantes legalmente autorizados.(*Legally Effective but Ethically Inadequate: Institutional Review Board Policies for Consent from Legally Authorized Representatives*). Harrison RR.

Ethics & Human Research, 2023; 45: 14-25. https://doi.org/10.1002/eahr.500158
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eahr.500158
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: TCLE, consentimento informado, obtenção de consentimento informado de representantes legais, envolvimento de população vulnerável em pesquisas

Resumo
A inscrição de adultos incapazes de tomar decisões em protocolos de pesquisa clínica geralmente depende da autorização de um substituto legalmente identificado e não envolve o possível participante da pesquisa. O uso de um substituto muda o foco da proteção ética da relação pesquisador-participante para a relação pesquisador-substituto; portanto, a proteção ética da relação pesquisador-participante não é uma questão de ética de pesquisa. A Regra Comum se refere à legislação estadual que rege o consentimento por um representante legal, mas a maioria dos estados não tem essa legislação; portanto, nesses estados, a Regra Comum se refere à política institucional. Analisei vinte e cinco dos centros que realizam estudos e recebem os mais altos níveis de financiamento dos Institutos Nacionais de Saúde, analisei o conteúdo das políticas do comitê de ética em pesquisa (CEP) e as comparei com o paradigma sugerido de políticas eticamente defensáveis. Minhas descobertas sugerem que as políticas dos CEPs não protegem adequadamente porque reconhecem substitutos que desconhecem os valores e as preferências do sujeito sem impor salvaguardas adicionais adequadas.

A FDA envia uma carta de advertência a um CEP

Salud y Fármacos
Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(2)

Tags: CEPs que violam a regulamentação, comitês de ética violando a regulamentação, Larkin Community Hospital, comitês que aprovam protocolos sem quórum

Conforme relatado na Endpoints [1], a FDA enviou uma carta de advertência ao CEP do Larkin Community Hospital, no sul da Flórida, por preocupações que surgiram no final de 2021 durante uma inspeção do hospital.

De acordo com a carta, uma inspeção foi realizada em novembro de 2021 para verificar se os estudos em humanos estavam em conformidade com os requisitos da FDA. O centro recebeu um Formulário 483 e, depois de analisar a resposta do CEP, a agência acusou o CEP de analisar e aprovar pesquisas em reuniões em que a maioria dos membros (incluindo o "não cientista") não estava presente, contrariando as exigências.

O CEP prometeu que tomaria medidas para corrigir essa situação, mas a agência não ficou totalmente satisfeita porque o CEP não apresentou um plano de ação corretivo que evitasse futuras violações. A carta também afirmava que o CEP não mantinha registros atualizados, incluindo a lista de membros, e que não havia conseguido garantir que o processo de informação aos pacientes - como parte do consentimento informado - estava correto (o consentimento não mencionava que as informações sobre o estudo seriam incluídas no registro de estudos clínicos).

Em resposta à FDA o CEP declarou que "medidas estavam sendo tomadas para estabelecer as melhores práticas" e que os futuros documentos do estudo incluiriam essa declaração. Entretanto, observou-se que a resposta não incluiu um plano de ação para evitar a recorrência dessa violação no futuro.

Fonte Original

1. Patchen Tyler. FDA sends warning letter to community hospital review board over research concerns. Endpoints, 25 de enero de 2023https://endpts.com/fda-sends-warning-letter-to-community-hospital- review-board-over-research-concerns/

Programa de avaliação dos comitês de ética em pesquisa registrados na Comissão Nacional de Bioética do México

(Programa de evaluación de comités en ética en investigación registrados en la Comisión Nacional de Bioética en México).

Raul Hugeth Villanueva Payan

Tese defendida na Universidad Autónoma de Querétaro, facultad de derecho maestría en ética aplicada y bioética
https://ri-ng.uaq.mx/bitstream/123456789/4367/1/DEMAN-310243-0223-223-Raul%20Hugeth%20Villanueva%20Payan.pdf
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Nos países em desenvolvimento, os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) regulamentam e promovem a pesquisa científica que, em geral, é de natureza institucional (são, em termos técnicos, conjuntos temáticos e problematizações que orientam o desenvolvimento de programas e projetos de pesquisa, articulados entre si, com o objetivo de gerar e aplicar conhecimentos relevantes para a solução de problemas sociais, econômicos e culturais). Portanto, é importante estabelecer critérios específicos na revisão dos protocolos de pesquisa que protejam o bem-estar dos seres humanos e o ambiente em que eles se desenvolvem. No México, a Lei Geral da Saúde determina que a pesquisa científica deve ser realizada sob diretrizes éticas e com a aprovação dos CEPs (NOM-012).

Objetivo: Identificar e analisar o funcionamento dos CEPs que operam no México; como eles funcionam e compará-los com os padrões internacionais, a fim de estabelecer ações para fortalecer esses comitês.

Metodologia: Este projeto é um estudo observacional, descritivo, transversal do funcionamento dos CEPs, com base nas características do funcionamento desses CEPS e no progresso feito na avaliação de protocolos de pesquisa em seres humanos. Foram aplicados questionários duas vezes aos membros da Comissão Nacional de Bioética do México; além disso, foram realizadas estatísticas descritivas para a interpretação dos dados.

Resultados: A pesquisa não encontrou evidências de diferenças no funcionamento ou nos procedimentos entre os CEPs registrados e não registrados. Também houve um consenso geral de que os CEPs devem ser apoiados por uma estrutura legal apoiada por diretrizes internacionais existentes, treinamento básico em bioética e recursos financeiros suficientes para operar com eficiência.

Conclusões: Apesar da regulamentação existente no México de que os comitês de ética para pesquisas envolvendo participantes humanos devem ser registrados na CONBIOETICA, descobrimos que 30% dos entrevistados informaram que seu comitê não está registrado ou está em processo de registro. Os dados não indicam que esses comitês aprovam pesquisas sem a autoridade da CONBIOETICA, mas é razoável concluir que esse é o caso. Parece que há pouca ou nenhuma diferença na percepção dos entrevistados sobre o funcionamento dos comitês entre os que estão registrados no CONBIOETICA e os que não estão. Não houve correlação significativa entre o registro e os fatores indicativos de bom funcionamento do comitê

.

Composição e capacidade dos Comitês de Ética em Pesquisa e desafios enfrentados por seus membros no processo de revisão ética em Addis Abeba, Etiópia: um estudo qualitativo exploratório

(Composition and capacity of Institutional Review Boards, and challenges experienced by members in ethics review processes inAddis Ababa, Ethiopia: An exploratory qualitative study).

Seralegne YZ, Wangamati CK, Bernabe RDLC, Farsides B, Aseffa A, Zewdie M.
Developing World Bioeth. 2023; 23: 50– 58. https://doi.org/10.1111/dewb.12348
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dewb.12348 (de livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: capacidade dos comitês de ética em pesquisa, dificuldades dos comitês de ética em pesquisa, pressões de tempo dos Comitês de Ética em Pesquisa, pressões de tempo para revisar protocolos, CEPs e estudos genômicos, CEPs e medicina translacional

Resumo Poucos estudos na África Subsaariana avaliaram a capacidade dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs). Este estudo tem como objetivo explorar a composição dos CEPs, seu treinamento e os desafios enfrentados pelos membros de centros de pesquisa e universidades em Adis Abeba, Etiópia, durante os processos de revisão ética. Nossos resultados indicam que a maioria dos membros dos CEPs recebeu treinamento em ética em pesquisa e boas práticas clínicas. Entretanto, a maioria considerou o treinamento como básico.

Os membros do CEP enfrentaram vários desafios, incluindo: pesquisadores querendo que a revisão fosse rápida; pressões de tempo; pesquisadores não aderindo às listas de verificação; experiência limitada na revisão de estudos clínicos, estudos genéticos e medicina tradicional; falta de escritórios para os CEPs realizarem o trabalho administrativo; tarefas concorrentes; equipe limitada; e falta de um sistema de revisão padronizado. É necessário treinamento avançado em ética em pesquisa para atender às necessidades de mudança da pesquisa. Além disso, é necessário investir nos CEPS em Adis Abeba e na Etiópia em geral, tanto em termos de financiamento quanto de recursos físicos e humanos.

Políticas, Regulamentação, Registro e Divulgação de Resultados

A EMA e os estudos descentralizados

Salud y Fármacos
Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(2)

Tags: regulamentação da pesquisa clínica, Agência Europeia de Medicamentos, estudos clínicos descentralizados, precauções na condução de estudos clínicos descentralizados, validade científica da pesquisa, direitos dos participantes da pesquisa

Moe Alsumidaie publicou um artigo apresentando as recomendações da EMA com relação a estudos clínicos descentralizados [1]. De acordo com o autor, a EMA coloca muita ênfase nos pacientes, e a seguir resumimos os principais pontos.

O documento da EMA concentra-se em três pontos principais: segurança do paciente, inclusão de pacientes e pesquisadores e avaliação de risco/benefício de estudos descentralizados.O mais importante é que os estudos descentralizados devem respeitar os direitos, a segurança, a dignidade e o bem-estar dos participantes do estudo, e fazê-lo no mesmo nível dos estudos realizados em centros de pesquisa.

O documento da EMA afirma que o envolvimento precoce dos participantes e investigadores no desenho dos estudos clínicos aumenta o seu valor científico e impulsiona a confiança, o recrutamento e a adesão ao estudo. As perspectivas dos pacientes sobre a convivência com uma doença podem influenciar a seleção de participantes descentralizados, com a viabilidade de consultas por videoconferência, o uso de ferramentas digitais e a seleção de desfechos e de populações apropriadas.

A revisão desses estudos deve levar em conta como os participantes descentralizados podem afetar a validade científica, a integridade dos dados, a relação risco-benefício ou os direitos dos participantes. Os investigadores responsáveis que conhecem seus pacientes devem avaliar o perfil de risco do estudo para cada paciente.

A supervisão do estudo inclui a delegação de tarefas do estudo, acordos de qualidade com os provedores e o estabelecimento de linhas de comunicação eficazes. Quando partes do estudo clínico são realizadas fora do local e envolvem prestadores de serviços adicionais, como enfermeiros domiciliares ou provedores de tecnologia, as funções e responsabilidades de cada parte interessada devem ser claramente definidas antes do início do estudo. Os patrocinadores devem garantir que todos os contratados tenham as qualificações e o conhecimento necessários; se o investigador não tiver participado da seleção dos subcontratados, ele poderá exigir informações adicionais e alterações no contrato, e deverá ter o direito de recusar tarefas de assistência médica relacionadas ao estudo de alguns prestadores de serviços.

É importante estabelecer, documentar e compartilhar linhas de comunicação eficazes com todas as partes envolvidas (participantes, pesquisadores, patrocinadores e prestadores de serviços). Todas as partes devem ter acesso às informações do estudo clínico e deve haver um plano de comunicação de emergência. Os participantes devem receber informações de contato para casos agudos, falhas de dispositivos, perguntas sobre visitas domiciliares, entre outros. Devem ser tomadas medidas para evitar a duplicação de relatos de eventos adversos. O pesquisador é o responsável final pelo participante e deve garantir que os fornecedores de medicamentos saibam como manuseá-los adequadamente; e o participante deve ter instruções claras sobre armazenamento e administração.

Devem ser implementados mecanismos para verificar se o paciente está tomando a medicação adequadamente. O investigador deve determinar se a casa do participante do estudo é adequada para a implementação dos procedimentos relacionados ao estudo e deve avaliar as circunstâncias pessoais/sociais que possam impedir as visitas domiciliares. Os critérios de inclusão/exclusão devem incluir a adequação do domicílio para os procedimentos críticos do estudo; e o consentimento informado deve explicar os procedimentos do estudo no domicílio. Somente indivíduos qualificados e treinados devem realizar procedimentos relacionados ao estudo em domicílio.

Os colabordores do estudo devem poder visitar o pesquisador pessoalmente e ter uma linha direta de comunicação se precisarem de assistência com uma tarefa relacionada ao estudo ou à coleta de dados. Durante as visitas domiciliares, os eventos adversos devem ser relatados e gerenciados pelo colaborador do estudo ou por qualquer pessoa delegada, e se um colaborador do estudo não puder ou não quiser usar seu dispositivo móvel, o patrocinador deve oferecer alternativas.

Consentimento informado a distância. O documento da EMA detalha a importância da obtenção do consentimento informado quando realizado remotamente. A comunicação cara a cara entre o participante em potencial do estudo, o pesquisador ou uma pessoa qualificada é essencial para o consentimento informado e, se essa conversa ocorrer em uma reunião digital/virtual, recomenda-se que ela ocorra em tempo real, de modo que as partes possam ver e se comunicar umas com as outras por meio de áudio e vídeo. O contato cara a cara remoto deve permitir que sejam feitas perguntas, e o pesquisador, se não conhece o participante, deve fazer todo o possível para verificar a sua identidade.

Se os participantes do estudo e os investigadores preferirem que o consentimento livre e esclarecido seja obtido no local, o patrocinador deve permitir um encontro presencial. O investigador deve avaliar os fatores relacionados ao participante que afetam os que são descentralizados durante a entrevista de consentimento informado (como a capacidade do paciente de usar a tecnologia), e o método deve ser confiável e confidencial. As entrevistas de consentimento informado devem usar canais de comunicação criptografados para proteger as informações confidenciais. Embora seja útil fornecer informações ao paciente por meio de brochuras e folhetos, o patrocinador também deve estar ciente de que os métodos eletrônicos podem discriminar os participantes que não podem ou preferem não usá-los, portanto, alternativas, como papel ou mídia física, devem estar disponíveis, e os participantes do estudo devem ser capazes de armazenar e recuperar as informações fornecidas a eles facilmente e a qualquer momento.

Fonte original

1. Alsumidaie M. Summary of EMA's Recommendation Paper on Decentralized Clinical Trial Elements. Applied Clinical Trials, 19 de enero de 2023. https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/summary-of-ema-s-recommendation-paper-on-decentralized-clinical-trial-elements

FDA emite uma guia preliminar destinada a melhorar os estudos clínicos em oncologia para a aprovação acelerada de terapias

(La FDA emite una guía preliminar destinada a mejorar los ensayos clínicos oncológicos para aprobación acelerada de terapias)

FDA, 24 de março de 2023

https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-emite-una-guia-preliminar-destinada-mejorar-los-ensayos-clinicos-oncologicos-para-aprobacion

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

A FDA emitiu uma preliminar "Considerações sobre estudos clínicos para apoiar a aprovação acelerada de terapias oncológicas" [1], que inclui considerações relacionadas com o desenho de estudos clínicos para apoiar os pedidos de aprovação acelerada. A via de aprovação acelerada é usada para a aprovação de medicamentos oncológicos, em parte devido à natureza grave e potencialmente fatal do câncer e à existência de

desfechos clínicos intermediários que preveem a probabilidade de benefício clínico.

"O programa de aprovação acelerada da FDA proporcionou aos pacientes com câncer acesso antecipado a tratamentos novos e que podem mudar a prática", disse o Dr. Richard Pazdur, diretor do Centro de Excelência em Oncologia da FDA. "O guia que estamos emitindo hoje fornece recomendações aos patrocinadores para a elaboração de estudos clínicos para apoiar a aprovação acelerada. A incorporação de qualidade e eficiência no desenho de estudos clínicos em oncologia é um componente crucial para proporcionar o máximo de benefícios às pessoas que vivem com câncer."

A versão preliminar da guia analisa o desenho de estudos clínicos e as maneiras de melhorar os dados disponíveis ao considerar a aprovação acelerada, bem como visa reduzir a incerteza clínica para os pacientes ao iniciar estudos confirmatórios pós-comercialização em tempo hábil. Especificamente, a versão preliminar aborda o desenho, condução e análise de dados em dois tipos de estudos clínicos randomizados: a condução de dois estudos clínicos controlados e randomizados separados ou o uso de um estudo clínico randomizado para aprovação acelerada para verificação do benefício clínico. A versão preliminar da orientação também fornece considerações para que os patrocinadores determinem a adequação de estudos de grupo único para apoiar uma solicitação.

Para os medicamentos aprovados pela via acelerada, foram exigidos estudos confirmatórios pós-comercialização para verificar e descrever o benefício clínico esperado. A guia preliminar analisa uma possível vantagem dos estudos clínicos randomizados, em comparação com os estudos de braço único, destacando que o uso de um estudo, em casos apropriados, pode não exigir estudos clínicos separados, porque o acompanhamento de longo prazo pode não ser necessário. O uso de um estudo, em casos apropriados, pode não exigir estudos clínicos separados, pois o acompanhamento de longo prazo no mesmo estudo poderia cumprir um requisito posterior à comercialização para verificar o benefício clínico. Além disso, os estudos confirmatórios que estão em andamento no momento da aprovação acelerada têm maior probabilidade de fornecer uma verificação oportuna do benefício clínico, minimizando assim o período de incerteza para os pacientes.

Em um comentário publicado no New England Journal of Medicine de 2022 [2], a equipe do Centro de Excelência em Oncologia descreveu os conceitos incluídos e expandidos na versão preliminar da guia. O Centro de Excelência em Oncologia também lançou o "Project Confirm" [3], uma iniciativa que promove a transparência dos resultados relacionados à aprovação acelerada para indicações oncológicas e incentiva a discussão e a pesquisa sobre o programa de aprovação acelerada. O projeto desenvolveu uma base de dados de busca com informações sobre o status de todas as aprovações aceleradas em oncologia, um modelo que foi posteriormente adotado pelo Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos da FDA para todas as aprovações aceleradas.

.

Referencias

1. FDA. Clinical Trial Considerations To Support Accelerated Approvalof Oncology Therapeutics; Draft Guidance for Industry; Availability.27 de marzo de 2023 https://www.federalregister.gov/documents/2023/03/27/2023-05910/clinical-trial-considerations-to-support-accelerated-approval- of-oncology-therapeutics-draft
2. Fashoyin-Aje LA, Mehta GU, Beaver JA, Pazdur R. The On- and Off-Ramps of Oncology Accelerated Approval. N Engl J Med. 2022 Oct 20;387(16):1439-1442. doi: 10.1056/NEJMp2208954. Epub 2022 Sep21. PMID: 36129992.
3. FDA. Project Confirm. https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-confirm

Nota da Salud y Fármacos: Esse guia de nove páginas foi desenvolvido em conjunto pelo Oncology Center of Excellence (OCE), pelo Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) e pelo Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

A agência observa que, em estudos com um único braço, a combinação de tamanho pequeno da amostra, tamanho pequeno do efeito e vários fatores de confusão pode dificultar a obtenção de conclusões precisas e generalizáveis. Consequentemente, a agência prefere o uso de estudos clínicos randomizados (ECRs), que não só permitem a comparação direta da segurança e da eficácia do produto para o qual se busca a aprovação acelerada com um braço de controle simultâneo e com pacientes tratados com o padrão atual de tratamento, mas também, ao analisar uma coorte definida por biomarcadores, um estudo randomizado permite uma comparação mais precisa da eficácia e da segurança do medicamento experimental com o padrão de tratamento.

A diretriz também incentiva estudos com pacientes em estágios iniciais da doença. Além disso, a diretriz recomenda que, se o patrocinador decidir fazer dois ECRs separados, o ECR confirmatório deve ter sido iniciado - e a inscrição dos participantes concluída, se possível - antes da concessão da aprovação acelerada. A FDA recomenda que os patrocinadores que decidirem usar um único estudo levem em conta os possíveis vieses de desenho e, ao usar um tratamento combinado, especifiquem como analisarão a contribuição de cada componente para a segurança e a eficácia do tratamento. Também recomenda que os patrocinadores discutam com a FDA os possíveis desfechos que desejam usar durante os estudos

Considerações sobre estudos de segurança clínica envolvendo o desenvolvimento de produtos neonatais e a avaliação do neurodesenvolvimento a longo prazo. Guia preliminar para o setor; Avaliabilidade *(Considerations for Long-Term Clinical Neurodevelopmental Safety Studies in Neonatal Product Development; Draft Guidance for Industry; Availability)*

FDA, 13 de fevereiso de 2023

https://www.federalregister.gov/documents/2023/02/13/2023-02962/considerations-for-long-term-clinical-neurodevelopmental-safety-studies-in-neonatal-product

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: regulação de estudos clínicos em pediatria, medição do neurodesenvolvimento a longo prazo, estudos clínicos neonatais

A FDA anuncia a disponibilidade de um guia preliminar para o setor intitulado "Considerações sobre estudos clínicos de segurança que estudam o desenvolvimento de produtos neonatais e avaliam o desenvolvimento neurológico a longo prazo. Esse guia tem o objetivo de fornecer uma estrutura para considerar se e quais tipos de avaliações neurológicas, sensoriais e/ou de desenvolvimento de longo prazo podem ser úteis para apoiar o estabelecimento da segurança de um produto regulamentado para uso em neonatos, e quais domínios de avaliação podem ser mais relevantes.

neonatal no início do programa de desenvolvimento de medicamentos ajudará a garantir que o produto seja mais seguro.

Embora as avaliações de segurança de curto prazo possam ser aceitáveis para adultos ou outras populações, as avaliações de curto prazo podem não identificar eventos adversos significativos na população neonatal, pois pode haver efeitos latentes que ocorrem após exposições no início da vida, pois o tratamento medicamentoso administrado durante o período neonatal coincide com um período crítico de crescimento e desenvolvimento fisiológico. Considerar esses possíveis efeitos neurológicos, sensoriais e de desenvolvimento de longo prazo na população

Guia preliminar da FDA sobre o uso de controles externos para avaliar a eficácia de novos medicamentos e produtos biológicos

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(2)

Palavras chaves: dados de prática clínica, registros eletrônicos de saúde, diretrizes de pesquisa clínica, estudos clínicos randomizados, ECAs, registros de saúde, diretrizes de pesquisa clínica

O Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (CDER) e o Centro de Avaliação e Pesquisa de Produtos Biológicos (CBER) da FDA publicaram uma minuta de orientação [1] que descreve como os patrocinadores podem utilizar controles externos, por exemplo, dados de registro e/ou registros médicos eletrônicos, em vez de dados de estudos clínicos randomizados (ECR) para demonstrar a segurança e a eficácia de novos medicamentos e produtos biológicos. A versão preliminar da guia também descreve como os patrocinadores podem se comunicar com a FDA para discutir o uso de dados controlados externamente em estudos.

De acordo com a Regulatory News [2], essa guia faz parte de uma série de documentos que a FDA vem emitindo de acordo com a 21st Century Cures Act, que exige maior clareza sobre a regulamentação dos ECRs. O uso de dados externos para grupos de controle em estudos clínicos é especialmente útil quando se estudam tratamentos para doenças raras em que não é viável ou ético coletar dados de estudos randomizados.

Como os estudos controlados externamente não envolvem a aleatorização da população do estudo para os tratamentos que estão sendo comparados, "as populações dos braços de tratamento e controle devem ser o mais similares possível em termos de fatores conhecidos que podem afetar o resultado que está sendo medido (dados demográficos, comorbidades, atributos da doença, como gravidade e sintomas, duração da doença, terapias concomitantes e observações clínicas coletadas)", de acordo com a versão preliminar da orientação.

Antes de optar por realizar um estudo clínico com um braço de controle externo como comparador, "os patrocinadores e investigadores devem considerar a probabilidade de que o desenho do estudo possa distinguir o efeito de um medicamento de outros fatores que influenciam o resultado de interesse e atender aos requisitos regulatórios". Os patrocinadores devem especificar como medirão e analisarão os dados sobre fatores de confusão "importantes" e fontes de viés.

A adequação do uso de um desenho de estudo controlado externamente deve ser avaliada caso a caso e deve se basear em fatores como a heterogeneidade da doença, incluindo apresentação clínica, gravidade e prognóstico, informações preliminares sobre o medicamento sob investigação e se o objetivo do estudo é demonstrar superioridade ou não-inferioridade. A orientação recomenda que os patrocinadores consultem a agência quando quiserem fazer um estudo controlado externamente em vez de um ECR e justifiquem as razões para isso.

Fonte Original

1. FDA. Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products Guidance for Industry. Febrero de 2023. https://www.fda.gov/media/164960/download

2. Eglovitch JS. FDA draft guidance addresses use of external controls to assess effectiveness of new drugs and biologics. Regulatory News 2 February 2023 https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/2/fda-draft-guidance-addresses-use-of-external-contr

Como recuperar o estudo PRGF: um estudo clínico randomizado de plasma rico em fatores de crescimento para tratar a artrite do joelho. (*Restoring Study PRGF: a randomized clinical trial on plasma rich in growth factors for knee osteoarthritis*.)

Saiz LC, Erviti J, Leache L. et al.

Trials 24, 37 (2023). https://doi.org/10.1186/s13063-022-07049-3 (de livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: Palavras chaves: fatores de crescimento, ácido hialurônico, problemas no joelho, RIAT, PRGF.

Antecedentes. Um estudo clínico randomizado que avaliou o plasma rico em fatores de crescimento (PRGF) comparado ao ácido hialurônico para o tratamento da artrite do joelho (ID do estudo do patrocinador BTI-01-EC/07/ART) foi publicado em 2012. Após acessar materiais não publicados, foram descobertas evidências de desinformação. Seguindo os princípios da iniciativa Restoring Invisible and Abandoned Trials (RIAT), decidimos reanalisar os dados do estudo PRGF a partir de materiais de estudos clínicos não publicados.

Métodos. A reanálise foi feita principalmente com base em dois documentos do estudo não publicados (o protocolo original do estudo clínico e o relatório final) que foram obtidos dos autores da publicação original. Foi emitida uma chamada de atenção, solicitando aos autores que corrigissem a publicação original. O comitê de ética envolvido foi contatado repetidamente e houve discussões extensas com os autores. Como não chegamos a um acordo para corrigir o artigo, começamos com essa reintegração. A reanálise se concentrou em fornecer análises atualizadas de eficácia e segurança.

Resultados. A eficácia do PRGF (Plasma Rico em Fatores de Crescimento) não foi estatisticamente diferente da do ácido hialurônico em nenhum dos desfechos de eficácia primários ou secundários especificados anteriormente. Para o desfecho primário, a porcentagem de pacientes tratados com PRGF em comparação com o ácido hialurônico com uma redução >40% na pontuação de dor do WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) foi 5,4% maior; intervalo de confiança (IC) de 95%: -10,4% a 21,3%; p = 0,505. Isso difere da publicação original que relatou um desfecho primário não especificado (redução >50% na pontuação de dor WOMAC), que foi 14,1% maior; IC 95% 0,5 a 27,6%; p = 0,044. Além disso, em contraste com a alegação do artigo de que todos os eventos adversos desapareceram em 48 h, pelo menos dois pacientes do grupo tratado com ácido hialurônico e cinco pacientes do grupo tratado com PRGF relataram eventos adversos persistentes. Também foi observado que os conflitos de interesse foram divulgados de forma inadequada na publicação original.

Conclusões. Essa reanálise do Estudo PRGF não encontrou nenhum benefício clinicamente ou estatisticamente significativo do PRGF em comparação com o ácido hialurônico. A recuperação do Estudo PRGF mostra a necessidade urgente de grandes mudanças nas práticas de relatório e monitoramento de estudos clínicos. No futuro, será necessário consultar em tempo hábil todos os documentos de estudos clínicos para minimizar o risco de viés de relato. Da mesma forma, os comitês de ética devem estar preparados para intervir sempre que surgir um caso de possível má prática.

Registro do estudo. Este é um projeto para recuperar estudos clínicos invisíveis e abandonados, cujo estudo original foi aprovado e registrado em 19 de dezembro de 2007 pelo Comitê de Ética do País Basco, Espanha, como BTI-01-EC/07/ART

.

Evidência de viés de publicação em estudos clínicos de esclerose múltipla: uma análise comparativa de estudos publicados e não publicados registrados no ClinicalTrials.gov (*Evidence of publication bias in multiple sclerosis clinical trials: a comparative analysis of published and unpublished studies registered in ClinicalTrials.gov*)

Rivero-de-Aguilar A, Pérez-Ríos M, Ruano-Raviña A, et al

Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 28 de marzo de 2023. doi: 10.1136/jnnp-2023-331132
https://jnnp.bmj.com/content/early/2023/03/27/jnnp-2023-331132 (de livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Palavras chaves: medicina baseada em evidências, tratamento da esclerose múltipla, armadilhas nos projetos de estudos clínicos, viés na publicação de estudo clínico, viés de publicação.

Resumo

Antecedentes. A publicação completa e oportuna de estudos clínicos garante que os pacientes e a comunidade médica estejam totalmente informados ao tomar decisões terapêuticas. O objetivo deste estudo é avaliar a publicação de estudos de medicamentos para esclerose múltipla (EM) de fase III e IV realizados entre 2010 e 2019 e identificar os fatores associados à sua publicação em periódicos revisados por pares.

Métodos. Foi realizada uma pesquisa avançada no ClinicalTrials.gov e pesquisas consecutivas no PubMed, EMBASE e Google Scholar para identificar publicações associadas a todos os estudos concluídos. As características do desenho do estudo, os resultados e outras informações relevantes foram extraídos. Os dados foram analisados de acordo com um desenho de caso-controle. Os estudos clínicos publicados em periódicos revisados por pares foram os casos e os estudos não publicados foram os controles. Os dados foram submetidos à análise de regressão logística multivariada para identificar os fatores associados à publicação do estudo.

Resultados.Cento e cinquenta estudos clínicos foram incluídos na análise. Noventa e seis deles (64,0%) foram publicados em periódicos revisados por pares. Na análise multivariada, os fatores associados à publicação do estudo foram um resultado primário favorável (OR 12,49, IC 95% 1,28 a 122,29) e o alcance

do tamanho da amostra originalmente estimado (OR 41,97, 95% CI 1,96 a 900,48). Os fatores associados a uma menor probabilidade de publicação foram ter perdido 20% ou mais de pacientes no acompanhamento (OR 0,03, IC 95% 0,01 a 0,52) e avaliar medicamentos para melhorar a tolerabilidade do tratamento (OR 0,01, IC 95% 0,00 a 0,74).

Conclusões. Os estudos clínicos de fase III e IV com medicamentos para EM são propensos a subnotificação e viés de publicação. Devem ser feitos esforços para promover a divulgação completa e precisa dos dados de pesquisas clínicas relacionadas à EM.

Frequência e características de estudos apoiados por redatores médicos e publicados em revistas oncológicas de alto impacto.

(*Frequency and characteristics of trials using medical writer support in high-impact oncology journals*)

Buck E, Haslam A, Tuia J et al

JAMA Netw Open. 2023;6(2):e2254405. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.54405

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: ghostwriters, redatores médicos, viés de publicação, artigos exageram resultados positivos, estudos de oncologia, critérios de autoria de artigos.

Objetivo. Avaliar as características dos estudos oncológicos que utilizam redatores médicos e se o seu uso está associado ao sucesso do estudo ou ao desfecho primário.

Projeto, ambiente e participantes Este estudo transversal incluiu estudos de câncer que testaram uma intervenção direcionada a tumores e que foram publicados nos periódicos The Lancet, The Lancet Oncology, JAMA, JAMA Oncology, Journal of Clinical Oncology e The New England Journal of Medicine entre 1º de maio de 2021 e 1º de maio de 2022.

Exposições. Artigo publicado com a ajuda de editores médicos ou publicado sem nenhuma ajuda.

Medidas e principais resultados. Os principais resultados foram a porcentagem de estudos que foram publicados com a ajuda de redatores médicos, a taxa de sucesso dos estudos que foram publicados com a ajuda de redatores médicos, a associação entre o sucesso do estudo e o uso de redatores médicos e a associação entre o desfecho primário e o uso de redatores médicos.

Resultados. Dos 270 estudos, 141 (52,2%) incluíram um redator médico e 129 (47,8%) não. Entre os estudos que usaram um redator médico, 83 (58,9%) foram bem-sucedidos. Entre os estudos que não incluíram um redator médico, 64 (49,6%) foram bem-sucedidos (p = 0,16 para a diferença). Os estudos escritos com redatores médicos tiveram menor probabilidade do que aqueles escritos sem redatores médicos de usar a sobrevida global como um desfecho (15 [10,6%] vs. 17 [13,2%]) e a sobrevida livre de doença ou de eventos (16 [11,3%] vs. 29 [22,5%]), enquanto os estudos com um redator médico tiveram maior probabilidade de usar a sobrevida livre de progressão como um desfecho (32 [22,7%] vs. 17 [13,2%]). O uso de um redator médico foi associado à apresentação favorável dos resultados em todos os estudos (113 [80,1%] vs. 89 [69,0%]; odds ratio (OR), 1,81 [95% CI, 1,04-3,19]), mas quando ajustado para outras variáveis, não houve associação (OR, 1,84 [95% CI, 0,92-3,72]).

Conclusões e relevância. Nesse estudo transversal, os estudos que usaram redatores médicos tinham maior probabilidade de relatar desfechos substitutos, como sobrevida livre de progressão, e resultados favoráveis, mas quando ajustados para a fase do estudo, randomização e financiamento do estudo, não houve associação com resultados favoráveis. Esses resultados sugerem que os periódicos devem examinar melhor os estudos que utilizam redatores médicos e que a autoria deve ser reconhecida adequadamente.

Nota de Saúde e Fármacos. Esse artigo também afirma que, em 2021, o mercado global de redatores médicos era de US$ 3,6 bilhões e espera-se que continue a crescer para US$ 8,4 bilhões até 2030. Empresas e pesquisadores dizem que confiam em redatores médicos para economizar tempo e melhorar a qualidade de um manuscrito, aumentando a probabilidade de publicação de artigos em comparação com aqueles que não usam um redator médico. No entanto, algumas questões éticas surgem quando se usam redatores médicos.

Os redatores médicos externos podem não ser responsáveis pelos resultados e conclusões das publicações porque não se qualificam para serem autores e, quando listados como autores, é improvável que relatem seus possíveis conflitos de interesse, o que poderia influenciar os resultados do estudo. Além disso, como seu sustento depende da obtenção de financiamento de empresas do setor, eles podem ser incentivados financeiramente a apresentar resultados de forma favorável à empresa que os paga, como foi demonstrado em outras áreas de pesquisa.

O uso de editores médicos pode levar a problemas de autoria. O International Committee of Medical Journal Editors (Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas) considera um autor aquele que fez uma contribuição substancial para o desenho do estudo, coleta de dados, análise, interpretação e redação do manuscrito. Todos os autores aprovam a versão final do artigo e aceitam a responsabilidade por todo o conteúdo.

O termo "medical writer" pode ser visto como uma evolução do termo "ghostwriter", já que o primeiro sugere uma contribuição significativamente menor para o manuscrito. Geralmente, quando um escritor médico é usado, uma nota de rodapé é colocada na parte inferior da página, mas os detalhes de como o manuscrito foi preparado não são relatados.

Nesse estudo, os artigos sobre oncologia escritos por redatores médicos tinham maior probabilidade de chegar a conclusões favoráveis do que aqueles que não usavam redatores médicos, embora, após o ajuste para o financiador, a associação tenha desaparecido. Tanto o financiador da pesquisa quanto o redator do artigo podem introduzir vieses.

Os resultados deste estudo sugerem que os redatores médicos são recrutados quando os critérios de validade são de menor importância
.

Grupos de saúde alertam sobre o plano da EMA de ocultar protocolos de estudos clínicos
(*Health groups sound alarm over EMA plan to hide clinical trial protocols*)
Till Bruckner
Transparimed, Outubro 16, 2022
https://www.transparimed.org/single-post/ema-ctis-clinical-trial-protocols
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Palavras chaves: EMA, regulamentação de estudos clínicos, transparência, protocolos de estudos clínicos, acesso à informação, coerência institucional, União Europeia, transparência em estudos clínicos.

Onze grupos de saúde alertaram em outubro (2022) que o plano da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) de impedir o acesso a protocolos de estudos clínicos até cinco anos após sua conclusão "é inaceitável e não beneficia a ciência, os pacientes ou a promoção da inovação médica".

Um documento de consulta da EMA publicado em 2022 revelou os planos [da Agência] de permitir que as empresas farmacêuticas adiem a publicação dos protocolos de estudos clínicos de Fase II e Fase III por até cinco anos após sua conclusão. Em contrapartida, as empresas teriam que tornar públicos os resultados resumidos desses estudos no registro de estudos europeus em apenas um ano.

A carta [dos grupos de saúde] adverte que:

"Se a EMA persistir com essa abordagem, pesquisadores médicos, revisores sistemáticos e agências de saúde pública de todo o mundo se encontrarão em uma situação profundamente absurda. Eles poderão acessar rapidamente um resumo dos resultados dos testes de medicamentos europeus, mas não poderão analisar com precisão como esses resultados foram gerados."

"Não se trata de uma questão trivial. Os pesquisadores precisam ter acesso a informações detalhadas sobre o desenho do estudo, incluindo as medidas tomadas para minimizar os viéses, os métodos estatísticos e os regimes de dosagem, a fim de interpretar plenamente seus resultados.

"(O Regulamento de Estudos Clínicos da UE) não contém nenhuma disposição que possa ser usada como base para atrasar a publicação de protocolos".
"Pelo contrário, ela afirma claramente que 'as informações no banco de dados da UE devem ser públicas, a menos que razões específicas exijam que algumas das informações não sejam publicadas" '.

A carta pede que o Conselho de Administração da EMA "oriente a agência a divulgar no Sistema de Informações de Estudos Clínicos (CTIS) os protocolos sem censura dos estudos clínicos de Fase II e Fase III ao publicar os resultados resumidos dos estudos relacionados no CTIS". A agência deve divulgar no Sistema de Informações de Estudos Clínicos (CTIS) os protocolos sem censura dos estudos clínicos de fase II e fase III ao publicar os resultados resumidos dos estudos relacionados no sistema (CTIS).”

Tilly Metz, membro do Parlamento Europeu, disse: "A transparência dos protocolos de estudos clínicos é fundamental para promover a pesquisa na Europa. Esse atraso é prejudicial; peço à EMA que reveja sua decisão.

A carta assinada pode ser lida aqui:
https://www.transparimed.org/single-post/ema-ctis-clinical-trial-protocols

Pode-se dizer que, nos últimos anos, a EMA tem se esforçado para melhorar a informação de estudos clínicos e conseguiu tornar público um número sem precedentes de resultados de estudos. Nesse contexto positivo, a ideia de ocultar os protocolos de pesquisa subjacentes é simplesmente bizarra. Esperamos que a agência reconsidere essa gafe e publique os protocolos dos estudos de acordo com a letra e o espírito do Regulamento de Estudos Clínicos.

E19 uma abordagem seletiva para a coleta de dados de segurança em estudos clínicos específicos em estágio final, pré-aprovação ou pós-aprovação. Guia para a indústria. (*E19 a selective approach to safety data collection in specific late-stage preapproval or post-approval clinical trials. Guidance for Industry*)
FDA, 2022
https://www.fda.gov/media/163670/download (de livre acceso en inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Palavras chaves: ICH, harmonização reguladora, harmonização regulatória, segurança nos medicamentos, estudos clínicos, informar sobre estudos clínicos, estandardizar solicitações de comercialização, informar sobre efeitos colaterais, Farmacovigilância

A missão do International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) é obter maior harmonização regulatória em todo o mundo para garantir que medicamentos de alta qualidade, seguros e eficazes sejam desenvolvidos, registrados e mantidos da maneira mais eficiente possível, no que diz respeito ao desenvolvimento e

registro de medicamentos. Ao harmonizar as expectativas regulatórias em todo o mundo, as diretrizes da ICH reduziram substancialmente a duplicação de estudos clínicos, evitaram estudos desnecessários em animais, padronizaram os relatórios de segurança e os envios de pedidos de comercialização e contribuíram para muitas outras melhorias de qualidade no desenvolvimento e na fabricação de medicamentos em todo o mundo, bem como de outros produtos que estão disponíveis para os pacientes.

Para alcançar a harmonização técnica e científica detalhada que orienta o desenvolvimento das diretrizes, a ICH utiliza um processo baseado em consenso que envolve especialistas técnicos de autoridades regulatórias e partes interessadas do setor. É importante para os pacientes e para o setor que as agências reguladoras de todo o mundo se comprometam a adotar essas diretrizes consensuais a fim de obter os benefícios de medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade. A FDA, como agência reguladora e fundadora da ICH, desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de cada diretriz da ICH, que a FDA adota e publica como guia para a indústria.

O objetivo desta guia é fornecer uma orientação harmonizada internacionalmente sobre a prática da coleta seletiva de dados de segurança que possa ser aplicada a estudos clínicos específicos em estágio final, pré-aprovação ou pós-aprovação. A coleta seletiva de dados de segurança refere-se à coleta de menos tipos de dados de um estudo clínico, após consideração completa dos fatores que justificariam tal estratégia.
Ao adaptar o método e simplificar a coleta de dados de segurança, os estudos clínicos poderiam ser conduzidos com mais eficiência. Isso pode facilitar a realização de estudos clínicos de eficácia e segurança em larga escala com um grande número de participantes e acompanhamento de longo prazo. Em todas as circunstâncias em que o uso da coleta de dados de segurança direcionada for considerado, é importante proteger o bem-estar de todos os participantes do estudo.

Em geral, as orientações da FDA não estabelecem responsabilidades legalmente aplicáveis. As orientações descrevem o pensamento atual da Agência sobre um tópico e são apenas recomendações, a menos que sejam citados requisitos regulatórios ou legais específicos. O uso da palavra "deveria" nas orientações da Agência significa que algo é sugerido ou recomendado, mas não exigido.

Guia do Conselho Internacional de Harmonização

Salud y Fármacos
Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(2)

Tags: ICH, informações de protocolo de estudo clínico, relatório de resultados de estudo clínico, pesquisa clínica, protocolo harmonizado

O Conselho Internacional de Harmonização (ICH) publicou um esboço de guia que inclui um modelo para que os patrocinadores forneçam informações sobre estudos clínicos de forma semelhante.

De acordo com o Regulatory News, a minuta da diretriz foi aprovada pela Assembleia da ICH em 27 de setembro e enviada para consulta pública em 21 de outubro [1]. A ICH tem várias diretrizes, mas até agora nenhuma havia sido emitida para relatar protocolos de estudos clínicos que fossem "abrangentes, não ambíguos, bem organizados e alinhados com os princípios de design de qualidade que foram estabelecidos para outras diretrizes da ICH".

Ter um guia é importante porque atualmente há muita variabilidade no formato e no conteúdo dos relatórios de estudos clínicos, o que dificulta sua avaliação e a realização de pesquisas. Esse modelo fornece um formato para troca de dados que seria aceitável para todas as autoridades regulatórias.

Tanto o modelo quanto as especificações se aplicam a estudos clínicos realizados em todas as áreas de pesquisa clínica, incluindo estudos em humanos, exploratórios, confirmatórios e pós-comercialização.

O modelo tem um conjunto básico de informações para estudos clínicos chamado "Protocolo Clínico Eletrônico Estruturado Harmonizado (CeSHarP)". Ele abrange as fontes a serem usadas nos protocolos, a numeração de tabelas e figuras, bem como as abreviações aceitáveis. Também inclui uma minuta de protocolo. As especificações técnicas descrevem os componentes do conteúdo estruturado, como campos específicos para coleta de dados.

A versão preliminar do guia está disponível em inglês no seguinte link
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M11_draft_Guideline_Step2_2022_0904.pdf

Fonte Original

1. Eglovitch JS. ICH releases M11 guideline proposing harmonized template for trial protocols. Regulatory News, 25 October 2022 https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/10/ich-releases-m11-guideline-proposing-harmonized-te

Atualização da guia da FDA sobre acesso expandido para um produto experimental

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(2)

Palavras chaves: acesso a produtos experimentais, consentimento informado, revisão do CEP, autorização de acesso expandido a fármacos experimentais

A FDA atualizou suas guias para a indústria sobre o acesso expandido a medicamentos em fase de pesquisa no contexto de um pedido de novo medicamento em fase de pesquisa (IND). A guia atualizada inclui novas perguntas frequentes sobre como o acesso expandido deve ser implementado, levando em conta as recentes mudanças legislativas e regulatórias: a 21st Century Cures Act (Cures Act) e a FDA Reauthorisation Act of 2017 (FDARA). Abaixo está um resumo de um comentário publicado no Regulatory News [1].

A nova guia é muito semelhante à guia de 2017, mas inclui novas recomendações para os Comitês de Ética em Pesquisa, consentimento informado e o novo requisito das Leis e Curas FDARA para compartilhar publicamente as políticas do patrocinador sobre a avaliação e a resposta às solicitações de acesso expandido.

"O fabricante ou distribuidor deve incluir suas informações de contato, os procedimentos para enviar solicitações de acesso expandido, os critérios gerais para avaliar e responder às solicitações, o prazo esperado para informar o recebimento de tais solicitações e um hiperlink ou outra referência ao registro ClinicalTrials.gov que contém as informações sobre a disponibilidade do medicamento sob acesso expandido", escreveu a FDA.

Novas perguntas sobre o acesso expandido.

A nova guia inclui várias perguntas sobre salvaguardas para acesso expandido, acesso expandido por pacientes individuais em situações de emergência e não emergenciais, informações específicas a serem incluídas no consentimento informado e como os pesquisadores podem cumprir a exigência de disponibilizar publicamente sua política de acesso expandido.

Em resposta a uma pergunta sobre quais são as salvaguardas existentes no uso do acesso expandido a um medicamento experimental sob INDs, a FDA disse que os médicos licenciados são os pesquisadores que administram e dispensam esses medicamentos, e eles, assim como os patrocinadores, são responsáveis pelo cumprimento dos requisitos associados ao acesso expandido, como a notificação de eventos adversos e o cumprimento dos requisitos de consentimento informado, e também devem gerenciar a análise por um comitê de ética em pesquisa (CEP).

Os patrocinadores têm a tarefa de garantir que os pesquisadores sejam qualificados para administrar o produto experimental e devem manter registros precisos que demonstrem a eficácia do uso do acesso expandido do IND.

A guia também acrescentou uma seção sobre o acesso expandido para pacientes individuais em situações de emergência e não emergenciais. Para o acesso expandido não emergencial, a FDA pretende permitir isenções da exigência de convocar uma reunião de um CEP para analisar o pedido quando o presidente do CEP ou outro membro designado concordar antes de que comece o uso do tratamento, mas se um paciente começar a receber o tratamento experimental em uma situação de emergência, o CEP deverá ser notificado dentro de cinco dias, para que o CEP possa realizar uma análise seguindo seu procedimento padrão.

A FDA esclareceu que não é necessário que o médico obtenha a revisão do CEP para o acesso expandido a um produto experimental quando o protocolo da pesquisa já tiver sido aprovado pelo CEP de sua instituição, embora as políticas institucionais possam exigir que ele "Um médico associado a uma instituição deve verificar se o patrocinador obteve a aprovação do CEP para o protocolo, e o médico deve consultar sua instituição sobre a política da instituição nessas situações. Algumas instituições podem exigir que seus médicos também obtenham aprovação do IRB da instituição.

Os regulamentos de consentimento informado exigem uma declaração de que o estudo "envolva pesquisa", e a FDA esclareceu na guia que essa declaração também deve ser incluída no consentimento informado para acesso expandido. "Como alternativa, e dado que o medicamento usado no acesso expandido é experimental, a FDA considera que uma declaração no documento de consentimento informado indicando que, embora o uso primário do medicamento seja para tratamento, o medicamento é experimental e a FDA não determinou que ele é seguro ou eficaz para o tratamento da doença ou condição, também satisfaz o requisito".

A agência também forneceu mais detalhes sobre como tornar pública sua política de acesso expandido. Um fabricante ou distribuidor deve publicar a política no início de um estudo de Fase 2 ou 3, ou 15 dias após o medicamento experimental receber a designação de terapia inovadora, o que ocorrer primeiro.

"A publicação da política de acesso expandido em seu próprio site cumprirá o requisito de tornar a política disponível ao público. Se uma empresa farmacêutica ou o fabricante do medicamento estiver desenvolvendo vários medicamentos experimentais, ela poderá ter uma política geral de acesso expandido que se aplique a todos os produtos aplicáveis e deverá disponibilizar publicamente essa política geral", escreveu a FDA. "No entanto, se a empresa tiver diferentes políticas de acesso expandido para diferentes medicamentos em investigação, cada política de acesso expandido deverá ser disponibilizada publicamente com referência aos produtos aos quais se aplica."

Novo modelo de consentimento informado

A nova guia da FDA acrescenta um modelo de consentimento informado que os pesquisadores devem usar ao tratar um paciente com um medicamento experimental por meio do programa de acesso expandido. A agência observou que o modelo não se destina a substituir a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos ou o Código de Regulamentações Federais, e que os pesquisadores devem continuar a cumprir as exigências dessas leis.

O formulário de consentimento informado solicita que o pesquisador informe o nome da doença, declare que não há outro tratamento aprovado pela FDA, observe a natureza experimental do produto, explique que o paciente está participando voluntariamente do programa e anote os detalhes de contato da equipe que o paciente pode contatar em caso de dúvidas.

Os pesquisadores também devem explicar os possíveis benefícios, riscos e duração do tratamento. Eles devem observar que não há opções alternativas de tratamento, listar todos os procedimentos aplicáveis associados ao tratamento e observar onde o pesquisador interromperia o tratamento. Os pesquisadores devem documentar todos os custos e possíveis danos e explicar como as informações de saúde do paciente podem ser usadas. O consentimento informado deve conter quaisquer outras informações importantes relacionadas ao tratamento experimental, como o que acontecerá se os pesquisadores descobrirem novos benefícios ou riscos à saúde, a compensação ao paciente pelo tratamento e links para materiais educativos.

A Guia está disponível neste link:
https://www.fda.gov/media/162793/download

Fonte Original

1. Craven Jeff. FDA updates guidance on expanded access for investigational drugs under IND. Regulatory News, 2 de noviembre de 2022 https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/11/fda-updates-guidance-on-expanded-access-for-invest

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas dos Pacientes

Preocupações éticas ao recrutar crianças com câncer para pesquisa: percepções e experiências de profissionais de saúde suecos.

(*Ethical concerns when recruiting children with cancer for research: Swedish healthcare professionals' perceptions and experiences*)

Norbäck K, Höglund AT, Godskesen T. et al.
BMC Med Ethics 2023;24, 23 https://doi.org/10.1186/s12910-023-00901-4
https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-023-00901-4#citeas (de livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: envolver crianças em estudos clínicos, estudos oncológicos em pediatria, relações de confiança com pacientes pediátricos.

Resumo

Antecedentes

A pesquisa é essencial para melhorar o tratamento, a sobrevivência e a qualidade de vida das crianças com câncer. No entanto, o recrutamento de crianças para participar de pesquisas clínicas apresenta desafios éticos. O objetivo deste estudo foi explorar e descrever os valores e desafios éticos relacionados ao recrutamento de crianças com câncer para projetos de pesquisa, a partir das perspectivas e experiências de profissionais de saúde e no contexto sueco. Outro objetivo foi explorar as percepções sobre o nível de competência em ética de pesquisa para recrutar crianças para pesquisas.

Métodos. Um estudo qualitativo e exploratório usando entrevistas semiestruturadas com informantes-chave. Foram entrevistados sete médicos e dez enfermeiros. As entrevistas foram analisadas por meio de análise indutiva de conteúdo qualitativo.

Resultados. Os desafios e valores éticos identificados pelos entrevistados em relação ao recrutamento diziam respeito principalmente à construção de relacionamento e confiança, ao atendimento das necessidades de informação, ao reconhecimento da vulnerabilidade e ao equilíbrio de funções e interesses. A importância de garantir a competência ética foi levantada e as habilidades interpessoais e de comunicação foram destacadas.

Conclusão: Este estudo fornece informações empíricas sobre o recrutamento de crianças com câncer a partir da perspectiva dos profissionais de saúde. Ele também contribui para a compreensão do recrutamento como um processo relacional, em que aspectos de vulnerabilidade, confiança e construção de relacionamento são importantes, além de atender às necessidades de informação. Os resultados fornecem uma visão das complexidades da pesquisa pediátrica e sustentam a importância de desenvolver competências de ética em pesquisa para garantir que os direitos e interesses das crianças com câncer sejam protegidos durante a pesquisa.

Cobertura de lesões médicas em formulários de consentimento informado para estudos patrocinados por empresas

(*The coverage of medical injuries in company trial informed consent forms*)

Healy D, Germán Roux A, Dressen B.
Int J Risk Saf Med. 2023 Jan 23. doi: 10.3233/JRS-220043.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36710689/ (de livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: consentimento informado, apólice de seguro, cobertura de despesas médicas para participantes de estudos clínicos, consentimento informado, estudos clínicos financiados pela indústria

Resumo

Os melhores formulários de consentimento informado para estudos clínicos patrocinados por empresas fornecem informações sobre a cobertura financeira para o tratamento de possíveis lesões relacionadas à pesquisa. Em estudos conduzidos para fins de licenciamento, essas disposições podem gerar preocupações. Detalhamos três casos em que os elementos dos

formulários de consentimento parecem enganosos e foram criados para obter o consentimento de participação, que poderia não ter sido concedido se os voluntários participantes desses estudos clínicos estivessem cientes de que o que é descrito em princípio provavelmente não ocorrerá na prática. Além dos participantes de estudos clínicos, esses formulários de consentimento têm implicações mais amplas. A cobertura médica de lesões sofridas durante um estudo clínico é um nexo em que se juntam considerações comerciais, científicas e éticas. Não está claro, até o momento, que alguém tenha abordado as questões levantadas. Este documento usa três estudos clínicos para ilustrar as questões que precisam ser abordadas.

Meu paciente participou de um estudo clínico. Foi a decisão certa?

(*My patient joined a clinical trial. Was it the right decision*?)

Mikkael Sekeres

The Washington Post, 17 de janeiro de 2023
https://www.washingtonpost.com/wellness/2023/01/17/clinical-trials-cancer-information/
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: recrutamento de pacientes terminais para participar de estudos clínicos, recrutamento de estudos clínicos, recrutamento de pacientes para estudos de ajuste de dose, altruísmo de participantes de estudos clínicos.

Muitos pacientes que se inscrevem em estudos clínicos têm expectativas irrealistas sobre o que podem alcançar.

Recentemente, atendi um paciente que dirigiu durante seis horas para me consultar. Ele era um ex-boxeador, um peso pesado leve, e tinha leucemia que não conseguiu controlar após várias rodadas de quimioterapia. Ele parecia uma versão envelhecida do boxeador do filme Rocky, embora tivesse uma voz rouca, mais parecida com a do personagem de Burgess Meredith, Mickey Goldmill, o treinador de Rocky.

"O que preciso fazer para me livrar da leucemia? Tento qualquer coisa", disse ele com sinceridade. "Ouvi dizer que estão fazendo um estudo aqui. Quero participar."

Ele estava interessado em se inscrever em um estudo clínico de um novo tratamento de imunoterapia que usava o sistema imunológico do próprio paciente para atacar e eliminar as células de leucemia. Seu médico lhe disse que estávamos realizando o estudo em nosso centro oncológico.

O estudo clínico foi um estudo de fase 1, mais dramaticamente chamado de "primeiro estudo em humanos", ou seja, a primeira vez que um medicamento é administrado a pessoas, após os chamados estudos "pré-clínicos". O principal objetivo dos estudos de fase 1 é encontrar a dose certa do medicamento e avaliar sua segurança, sem determinar se ele realmente funciona.

Na verdade, nesses estudos, a probabilidade de que um medicamento para tratar o câncer de um paciente seja eficaz é historicamente inferior a 15% [1].

O que motiva as pessoas a se inscreverem em estudos clínicos de um medicamento experimental, antes que sua eficácia - e até mesmo sua dose - tenha sido claramente determinada, e o objetivo do estudo supostamente não tem nada a ver com a redução do câncer de uma pessoa?

O que motiva os pacientes a participar de estudos clínicos?

Em um estudo [2], pesquisas com essa mesma pergunta foram enviadas a quase 300 participantes de estudos clínicos de câncer. Quando perguntaram aos pacientes qual era o principal motivo para participar de um estudo clínico, 45% dos entrevistados que estavam inscritos em estudos de fase 1 disseram que estavam motivados pela possibilidade de receber benefícios médicos do tratamento.

Outras motivações importantes para os adultos que participam de estudos de fase 1 foram a confiança no médico que está conduzindo o estudo (17%), manter a esperança (15%) e ajudar futuros pacientes (4%). Essa última categoria é considerada altruísmo médico, ou seja, o desejo de contribuir para o avanço da ciência médica. Essas motivações tendem a ser mais frequentes em pacientes com melhor prognóstico.

Por que, então, quase metade desses pacientes se inscreveu em um estudo clínico sobre câncer na esperança de encontrar um medicamento que funcione, quando o objetivo do estudo era apenas encontrar a dose certa do medicamento?

Imagine que você é meu paciente e tem leucemia que continua a progredir apesar de várias rodadas de quimioterapia. Seu médico lhe diz que não há mais opções de tratamento disponíveis e que, portanto, é melhor ir ao hospital universitário mais próximo ou a um dos grandes hospitais acadêmicos, onde pode estar sendo realizado um teste clínico com um novo medicamento.

Uma falha de comunicação ao se inscrever em um estudo clínico

Para alguém como meu paciente, que se sente bem o suficiente para dirigir seis horas para uma consulta, um estudo clínico se torna a próxima etapa do tratamento - independentemente do que esse estudo envolva ou de qualquer promessa de que o medicamento possa funcionar - simplesmente porque seu médico lhe disse que existe um.

Embora provavelmente um motivo mais frequente seja o fato de que nós, envolvidos em pesquisa clínica, não comunicamos abertamente os verdadeiros objetivos de um estudo de fase inicial, nem sempre é fácil comunicar os verdadeiros objetivos de um estudo de fase tão inicial. Essa comunicação deficiente pode levar a um equívoco terapêutico: a crença de que o objetivo da pesquisa é beneficiar diretamente o paciente que participa do estudo, quando, na realidade, apenas os futuros pacientes se beneficiarão dos resultados do estudo.

Outro estudo [3] analisou como os médicos comunicaram os riscos e benefícios da participação em estudos de fase 1 a 85 famílias de pacientes pediátricos com câncer. Os riscos dos

tratamentos medicamentosos foram discutidos 95% das vezes, para 81 das 85 famílias. É um tanto surpreendente que isso não tenha ocorrido 100% das vezes, já que esses estudos de fase 1 envolviam quimioterapia.

Os benefícios terapêuticos foram mencionados com quase a mesma frequência: 88% das vezes, para 75 das 85 famílias. O altruísmo foi mencionado por 41% das famílias. No entanto, em 13% das conversas, o estudo clínico foi descrito como uma ponte para outra terapia ou para prolongar a vida, apesar do fato de não haver evidência de que esses primeiros tratamentos com medicamentos em humanos reduziriam o câncer.

"Ainda não estou pronto para jogar a toalha".

As pessoas com câncer em estágio terminal buscam tratamento por vários motivos e estão dispostas a suportar os tremendos efeitos colaterais dos medicamentos pela possibilidade de obter até mesmo benefícios mínimos.

Acho que eu faria o mesmo.

Como prestadores de serviços de saúde, é nossa responsabilidade entender essas motivações e garantir que nossos pacientes não se inscrevam em um estudo clínico com o objetivo errado em mente - e tomar cuidado especial para não desinformar nossos pacientes sobre os objetivos de tratamento que podem ser alcançados.

Perguntei ao meu paciente se ele tinha certeza de que queria se submeter a outro tratamento para sua leucemia, dada a chance muito pequena de que funcionasse.

"Não, doutor, ainda não estou pronto para jogar a toalha. Ainda sou forte como as unhas." Ele levantou os braços e deu alguns socos no ar, para enfatizar seu ponto de vista.

Ele se qualificou para o teste e passou o mês seguinte no hospital, sofrendo vários efeitos colaterais do tratamento, mas mantendo seu espírito extraordinário durante todo o tempo. Mas, no final daquele mês, a leucemia persistiu, apesar de seus esforços e dos nossos.

Eu o vi em minha clínica uma última vez antes de ele ir para casa e pedi desculpas pela forma como ele havia passado o que, no final das contas, se tornaram suas últimas semanas. Senti-me péssimo por ele ter passado aquele tempo em uma cidade estrangeira, suportando os choques de um tratamento experimental, em vez de estar em casa com sua família.

Ele me deu um aperto de mão e disse: "Valeu a pena tentar, não foi, doutor? E acho que talvez você tenha aprendido algo ao me estudar e eu tenha ajudado outra pessoa no futuro."

Seu altruismo era comovente. E talvez para o meu paciente, só o fato de ter a coragem de dar esse passo no tratamento - entrar no ringue mais uma vez e dizer que havia explorado todas as possibilidades - tenha sido sempre seu objetivo.

Referências

1. Dai Chihara, Erich P. Huang, Shanda R. Finnigan, Lisa M. Cordes, Nebojsa Skorupan, Yoko Fukuda, Larry V. Rubinstein, S. Percy Ivy, James H. Doroshow, Loretta J. Nastoupil, Christopher R. Flowers, and Naoko Takebe. Trends in Grade 5 Toxicity and Response in Phase I Trials in Hematologic Malignancy: 20-Year Experience From the Cancer Therapy Evaluation Program at the National Cancer Institute. Journal of Clinical Oncology 2022 40:17, 1949-1957
2. Truong TH, Weeks JC, Cook EF, Joffe S. Altruism among participants in cancer clinical trials. Clin Trials. 2011 Oct;8(5):616-23. doi: 10.1177/1740774511414444. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21813584.
3. Hazen RA, Zyzanski S, Baker JN, Drotar D, Kodish E. Communication about the risks and benefits of phase I pediatric oncology trials. Contemp Clin Trials. 2015 Mar;41:139-45. doi:10.1016/j.cct.2015.01.015. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25638751; PMCID: PMC4404031.

Pagar os participantes de estudos clínicos para acelerar o recrutamento

Salud y Fármacos
Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(2)

Palavras chaves: incentivos para participar de estudos clínicos, estudos clínicos em pacientes com fibrose cística, incentivos antiéticos para participar em estudos clínicos.

Gunnar Esiason é um defensor de pacientes que vivem com fibrose cística e lidera a estratégia no Florence Healthcare, uma plataforma de fluxo de estudos clínicos. O Sr. Esiason tem fibrose cística e recentemente escreveu um editorial no Medpage [1] defendendo o aumento da remuneração dos participantes de estudos clínicos para acelerar o recrutamento. Saúde e Fármacos discorda de seu ponto de vista porque considera que esses pagamentos limitam a autonomia do paciente e podem induzí-lo a correr riscos desnecessários, especialmente considerando que a proporção de estudos bem-sucedidos é baixa.

O Sr. Esiason diz que a maioria das pessoas com fibrose cística que ele conhece participaram de pelo menos um, se não de vários estudos clínicos, e ele acredita que os envolvidos na pesquisa clínica não dão a devida importância ao valor que os pacientes recebem. De acordo com ele, participar de um estudo é como trabalhar para uma empresa que não investe em seus funcionários há muito tempo. A remuneração é baixa, apesar do tempo necessário para participar da pesquisa e do número crescente de estudos que precisam de participantes.

A demanda por pacientes para participar de estudos clínicos está aumentando; no entanto, 80% dos estudos sofrem atrasos no recrutamento, o que pode representar perdas de receita para as empresas entre US$ 600.000 e US$ 8 milhões por dia.

O Sr. Esiason argumenta que foi demonstrado que um aumento moderado na remuneração pode motivar a participação, sem ser um "incentivo injusto". Em outras palavras, os pacientes seriam incentivados a participar, mas não coagidos a fazê-lo. Em sua opinião, pagar aos participantes beneficia a empresa, que pode vender seus produtos a preços de monopólio por mais tempo, e também os pacientes, que podem ter acesso mais rápido a terapias inovadoras. Além disso, ele diz que o tempo é

importante não apenas para os participantes do estudo, mas também para a comunidade mais ampla de pacientes que depende dos resultados dos estudos clínicos.

As diretrizes da FDA sobre remuneração de pacientes são vagas, afirmam que a remuneração é um incentivo para o recrutamento e deixam a cargo dos comitês de ética em pesquisa a determinação do valor, portanto, há uma grande variabilidade.

Embora Esiason reconheça que o pagamento pode contribuir para coagir os pacientes, ele também argumenta que os pacientes atualmente têm acesso a mais informações do que nunca sobre sua própria saúde e sobre produtos de pesquisa. Por isso, ele acredita que um aumento em sua remuneração não violaria nenhum princípio ético.

Fonte original

1. Esiason G. It's Time to Pay Clinical Trial Participants More—Accelerating trial enrollment can catalyze access to much-needed medications. MedPage Today, February 9, 2023 https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/103028

Acordo entre a BioNTech e o Reino Unido

Salud y Fármacos
Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(2)

Tags: comportamento da indústria, BioNTech, pesquisa de mRNA, tratamentos de câncer com mRNA.

A FierceBiotech [1] informou que um acordo incomum foi assinado entre a principal empresa farmacêutica de mRNA (BioNTech) e o governo do Reino Unido. O Memorando de Entendimento inclui a meta de fornecer uma terapia personalizada contra o câncer, seja por meio de um teste ou como um tratamento aprovado para 10.000 pacientes no Reino Unido até 2030. Além disso, a empresa investirá em um centro de pesquisa em Cambridge, Inglaterra, e em uma sede regional em Londres.

O acordo destaca a importância do mercado britânico e da rede de serviços de saúde do Reino Unido para a BioNTech. Em 6 de janeiro de 2023, a empresa disse que queria aproveitar ao máximo a prestigiosa rede de estudos clínicos, genômica e recursos de dados nacionais de saúde do Reino Unido. Os candidatos e os locais de teste serão então selecionados e "um plano de desenvolvimento será estabelecido com o objetivo de estar pronto para inscrever o primeiro paciente com câncer no segundo semestre de 2023".

De acordo com o diretor geral da BioNTech, Dr. Ugur Sahin, esse acordo se deve ao fato de que "o Reino Unido conseguiu fornecer vacinas contra a covid-19 muito rapidamente porque o Serviço Nacional de Saúde, a academia, o órgão regulador e o setor privado trabalharam juntos de forma exemplar... Esse acordo é o resultado das lições aprendidas com a pandemia de covid-19, pois todos nós experimentamos que o desenvolvimento de medicamentos pode ser acelerado sem cortar custos, se todos trabalharem juntos e sem problemas para atingir o mesmo objetivo."

Essa notícia vem na sequência de uma série de sucessos da empresa: seu CAR-T para tumores sólidos recebeu a rotulagem PRIME na Europa e a empresa obteve dados preliminares positivos para sua vacina contra o câncer de pâncreas em combinação com o Tecentriq da Roche. A BioNTech planeja realizar até cinco testes de vacinas contra doenças infecciosas até 2023.

Salud y Fármacos considera importante observar que esse acordo entre a BioNTech e o Reino Unido vai muito além do mero recrutamento de pacientes para estudos clínicos.

A BioNTech se comprometeu a investir no país e a fornecer tratamentos, embora não saibamos até que ponto os preços foram negociados. Além disso, nesse caso, a empresa levou em consideração não apenas a disponibilidade de pacientes para recrutar, mas o funcionamento do sistema de saúde e a qualidade dos bancos de dados de pacientes, provavelmente refletindo o interesse da empresa em realizar estudos clínicos com controles externos (por exemplo, com registros de pacientes e prontuários médicos eletrônicos).

Fonte Original

1. Waldron J. BioNTech signs UK government pact to deliver cancer therapies to 10K patients by 2023. FierceBiotech, Jan 6, 2023 https://www.fiercebiotech.com/biotech/biontech-signs-uk- government-pact-deliver-cancer-therapies-100k-patients-2023

Gerenciamento de Estudos Clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de Interesse

Metodologia de novos tipos de estudos clínicos

Rev Prescrire 2023; 32 (244): 27
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: novos projetos de estudos clínicos, dados de prática clínica, estudos clínicos randomizados, ECAs, validade científica, medicina baseada em evidências

- A Prescrire respondeu a uma consulta organizada pela Autoridade Sanitária Francesa (HAS) sobre novos métodos de pesquisa clínica com o objetivo de acelerar as autorizações de comercialização.

Em resposta a uma solicitação do Ministro da Solidariedade e Saúde da França, a HAS começou a investigar novas "*estratégias metodológicas que permitirão a execução de estudos clínicos*

compatíveis com a identificação e o acesso rápido a tratamentos considerados inovadores, mantendo a qualidade da demonstração e a validade dos resultados obtidos" [1].

Em nossa resposta à consulta pública organizada pela HAS, a Prescrire enfatizou que as autorizações de comercialização de medicamentos devem se basear em uma avaliação rigorosa baseada em estudos clínicos randomizados e duplo-cegos que comparem o medicamento com o tratamento de referência e demonstrem que ele representa uma vantagem terapêutica tangível para os pacientes [2].

A Prescrire observou que *"com muita frequência, para justificar licenças prematuras, são usados critérios indiretos de valoração que não demonstraram estar correlacionados com resultados clínicos". Os procedimentos para acelerar as autorizações de comercialização geralmente se baseiam em critérios indiretos e não nos clínicos, e postergam a coleta de evidências de benefícios clínicos para a etapa de pós-comercialização. Dado que os procedimentos de autorização acelerada de comercialização aumentam a incerteza sobre o benefício clínico e a segurança de um medicamento em questão, eles só devem ser usados em circunstâncias extraordinárias, para problemas clínicos graves para os quais ainda não há tratamento disponível. A coleta de evidências pós-comercialização deve ser um requisito para a concessão dessas autorizações aceleradas (...). Recentemente, surgiram novas modalidades de estudos clínicos, como os estudos de cesta. Assim como os estudos clínicos randomizados convencionais, esses novos métodos devem garantir que os medicamentos tenham sido submetidos a uma avaliação clínica adequada. Qualquer nova metodologia de avaliação deve primeiro ser avaliada em comparação com as metodologias convencionais para determinar suas vantagens e desvantagens"* (...).

Os dados da prática clínica (real world data) são úteis para a farmacovigilância, mas não fornecem o tipo de evidência conclusiva e de alta qualidade necessária para justificar as autorizações de comercialização [2].

A Prescrire acredita que acelerar o acesso a medicamentos não faz sentido, a menos que o medicamento em questão tenha demonstrado representar um avanço terapêutico.

Referencias

1. "Courrier du ministre de la santé à la présidente de la HAS" 4 October2021: 1 page.
2. "Réponse de Prescrire à l'appel à contribution de la HAS sur le développement de l'expertise méthodologique dans de nouveaux types d'essais cliniques" 30 November 2021: 10 pages

Portas giratórias entre a FDA e a Verily, e estudos descentralizados

Salud y Fármacos
Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(2)

Palavras chaves: Califf, Verily, conflitos de interesse, FDA, Duke University, estudos clínicos descentralizados, dados de prática clínica, evidências de prática clínica, projeto de estudos clínicos.

A Verily é uma empresa que surgiu da Alphabet que não teve muito sucesso até agora, mas, de acordo com um artigo da Statnews [1], agora tem um plano que pode ser lucrativo.

De acordo com a Statnews, a Verily fortalecerá sua capacidade de gerenciar estudos clínicos por meio do desenvolvimento de ferramentas e infraestrutura digital, e está contratando alguns dos principais especialistas da FDA para isso. O próprio comissário da FDA, Robert Califf, entre seus dois mandatos na FDA, liderou a política e a estratégia da Verily e do Google Health e disse que colaborar com o setor para aprimorar os sistemas de coleta de evidências é uma tarefa importante. Vale lembrar que a FDA está tentando incorporar dados da prática clínica (mundo real) para tomar decisões regulatórias.

Para a Verily, entender para onde a regulamentação está indo - e que tipo de evidência seus clientes podem querer gerar - é crucial para consolidar seus negócios. A contratação de funcionários da FDA começou a aumentar após a chegada de Amy Abernethy em 2021. Abernethy foi vice-comissária-chefe adjunta da FDA e diretora de informações interina. Desde então, a Verily contratou o diretor de políticas Joe Franklin, a consultora técnica sênior Laura Roe e April Alexandrow, que trabalhou na agência por mais de 10 anos e agora é diretora de operações da Verily. Outra contratação recente é o consultor de produtos Kyle Thomson, que trabalhou na agência por oito anos e agora é diretor de operações da Verily, antes de uma breve passagem pela Associação Médica Americana.

Abernethy disse que a empresa está criando ferramentas para apoiar "o modelo 2022 de estudos clínicos". Isso inclui software como formulários eletrônicos de consentimento informado, sistemas de gerenciamento de estudos clínicos que podem ser usados por locais de estudos, coleta e gerenciamento de bancos de dados e software para coletar dados de estudos por meio de dispositivos como o Study Watch.

Há muito tempo, Abernethy vem pensando em como reformar os testes clínicos tradicionais - lentos, caros e muitas vezes não representativos dos pacientes que acabarão usando seus produtos. Ela trabalhou no Duke's Center for Learning Health Care e ingressou na FDA como diretora médica da Flatiron Health, uma empresa que fez uma parceria com a FDA para estudar como os testes clínicos de oncologia podem ser feitos a partir de registros eletrônicos de saúde.

"Estar na FDA realmente me ajudou a entender por que certas coisas eram tão importantes e como priorizá-las da maneira correta", disse Abernethy. Essa experiência me ajudou a entender não apenas a FDA, mas também aqueles que competem com a Verily na análise de dados de saúde e na gênese da infraestrutura para testes descentralizados.

"O que estamos fazendo no lado da pesquisa é começar a pensar em como os registros eletrônicos de saúde podem ser usados para fazer estudos longitudinais, mas agora randomizados", disse Abernethy.

Califf também acredita que os testes clínicos devem ser realizados no ambiente em que o atendimento clínico é prestado, e disse isso em seu cargo na Duke University, onde criou o Duke Clinical Research Institute e, em 2007, foi cofundador de um projeto chamado Clinical Trials Transformation Initiative (Iniciativa de Transformação de Testes Clínicos), enquanto estava na FDA e trabalhava para a Verily.

Quando Califf voltou a liderar a FDA este ano, o setor sentiu que ele revigoraria o trabalho da agência na geração de evidências a partir da prática clínica. Fiel às suas raízes, uma de suas primeiras reuniões públicas como comissário foi uma reunião do comitê executivo da Iniciativa de Transformação de Estudos Clínicos, da qual ele foi cofundador. No ano passado, cinco das maiores empresas de análise de dados de saúde se uniram para formar a Real World Evidence Alliance. O grupo cresceu e passou a incluir Flatiron, Aetion, Verily, IQVIA, OM1, Concert AI, Syaps, Syneus, Tempus e Verana Health. Até o momento, o grupo gastou mais de US$ 200.000 em lobby e comentou as quatro diretrizes preliminares sobre o uso de dados de prática clínica emitidas pela FDA no ano passado, tentando influenciar a forma como a agência permitirá que seus dados sejam usados na tomada de decisões regulatórias.

Fonte Original

1. Palmer, Katie. At Verily, a growing line of business builds on a revolving door to the FDA. Statnews, 4 de octubre de 2022 https://www.statnews.com/2022/10/04/google-verily-fda-clinical-trials/

Novo paradigma necessário para testar medicamentos psiquiátricos

Peter C. Gøtzsche

Loco en América, 25 de febrero de 2023

https://www.madinamerica.com/2023/02/a-new-paradigm-for-testing-psychiatric-drugs-is-needed/ (de livre acesso em espanhol)

Nota do editor do Mad in America: O artigo a seguir é uma pesquisa original de Peter C Gøtzsche, do Institute for Scientific Freedom, em Copenhague. Nós o apresentamos em seu formato original como um artigo científico. No artigo, ele analisa os problemas com os estudos duplo-cegos e controlados por placebo nos quais se baseiam as aprovações de medicamentos e defende uma forma mais rigorosa de testar medicamentos psiquiátricos com resultados relevantes para o paciente, comparadores reais, resultados de longo prazo e avaliação de danos.

Resumo

Desde a década de 1950, o paradigma para testar medicamentos psiquiátricos tem sido o estudo duplo-cego e controlado por placebo. Isso parece atraente, mas as premissas tácitas para seu uso não são atendidas. O uso universal de estudos a curto prazo com cegamento ineficaz, resultados subjetivos avaliados em escalas de classificação com relevância clínica incerta, exposição dos pacientes do grupo placebo aos efeitos da retirada do medicamento e relato seletivo dos resultados produziu uma literatura com resultados enganosos. Isso resultou em danos aos pacientes.

Sugiro um novo paradigma para o teste de medicamentos psiquiátricos. Os estudos devem: Incluir apenas pacientes sem tratamento prévio; ter a psicoterapia como parâmetro de comparação; ter resultados relevantes para o paciente; focar nos danos causados pelos medicamentos; ter acompanhamento por vários anos; ser planejados e conduzidos por pessoas sem conflitos de interesse; e fornecer acesso fácil a dados brutos anônimos.

Nota da Salud y Fármacos: Alguns podem ter interesse em ler outro artigo de acesso aberto, publicado pelo mesmo autor "How peer reviewers and editors protected a failed paradigm for psychiatric drug testing", neste link https://www.madinamerica.com/2023/03/peer-reviewers-protected-failed-paradigm/

O que não fazer nos testes de farmácia hospitalar, o caminho para a excelência

(Los 'no hacer' en ensayos de Farmacia Hospitalaria, camino a la excelencia)

Desireé Pozo

Redacción Médica, 26 de janeiro de 2023

https://www.redaccionmedica.com/secciones/farmacia-hospitalaria/los-no-hacer-en-ensayos-de-farmacia-hospitalaria-camino-a-la-excelencia-7602

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

O novo documento está sendo preparado pelo mesmo grupo de trabalho da SEFH que elaborou a diretriz de boas práticas.

Os autores da diretriz de boas práticas sobre estudos clínicos em farmácia hospitalar estão preparando "um documento de atividades a serem evitadas, que contribuirão para melhorar a qualidade e eficiência das Unidades de Estudos Clínicos dos Serviços de FH", afirmam.

Dessa forma, darão continuidade ao trabalho iniciado com o "Guia de excelência para a realização de estudos clínicos em farmácia hospitalar", que foi o "primeiro documento de consenso" sobre estudos clínicos entre farmacêuticos hospitalares e a indústria, conforme apontou o grupo de trabalho da Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar (SEFH), que o elaborou [1].

Em "Análise das Diretrizes para Excelência na Condução de Estudos Clínicos em Farmácia Hospitalar"[2], os autores explicam como as diretrizes foram desenvolvidas, mas também destacam que "ainda há muito trabalho a ser feito", pois há questões que ainda precisam ser discutidas no futuro.

Entre as áreas em que, por exemplo, não há "nenhum consenso global" está o conteúdo e o formato dos registros farmacêuticos de estudos clínicos. Eles também indicam nesse novo documento que é preciso trabalhar para "reduzir a burocracia" ou "eliminar" procedimentos que "não têm valor agregado", segundo eles.

Esse novo documento que analisa como o guia de boas práticas foi desenvolvido foi produzido pelo mesmo grupo de trabalho, que inclui Pilar Suñé, José Manuel Carretero, Cristina González e os outros membros do grupo de coordenação de estudos clínicos do SEFH.

Os pontos-chave do consenso da FH e da indústria farmacêutica

O objetivo deste guia é "unificar critérios, introduzir melhorias na comunicação, harmonizar e digitalizar processos em todas as fases do desenvolvimento de um estudo clínico nos Serviços de Farmácia Hospitalar", de acordo com os autores da análise.

A importância dos estudos clínicos e o papel desempenhado pelos especialistas em farmácia hospitalar é o que levou à criação deste guia. O contexto em que o documento foi criado é marcado pela gestão de estudos, pela "burocratização excessiva" e pela necessidade de "otimizar a gestão de medicamentos em pesquisa", segundo os autores da análise. "Acreditamos que é essencial estabelecer canais de comunicação com a indústria farmacêutica, promotora da maioria dos estudos clínicos realizados em nosso meio", afirmam.

No campo da comunicação, por exemplo, foram feitas várias propostas para melhorar essa área, tanto no Serviço de Farmácia quanto para o patrocinador do estudo clínico; por exemplo, na fase de pré-iniciação, deve haver "manuais de boas-vindas com informações operacionais básicas e detalhes de contato" ou "informar o Serviço de Farmácia sobre a natureza de sua participação no estudo e fornecer todas as informações disponíveis sobre o medicamento experimental, especialmente se for uma terapia nova ou exigir preparação complexa", indica essa diretriz.

No caso de documentos e processos, o guia de melhores práticas descreve "a documentação que deve fazer parte do arquivo do investigador para um estudo clínico antes, durante e depois de sua conclusão". "O guia de excelência analisa a documentação mínima que deve ser apresentada ao Serviço de Saúde pelo patrocinador", afirmam os autores da análise.

Quanto à digitalização, ela era necessária antes da pandemia, mas, com ela, a necessidade de telefarmácia ficou clara. Felizmente, isso também ajudou o desenvolvimento de ferramentas digitais para permitir a comunicação bidirecional e a troca de dados entre o patrocinador e o centro, e para garantir a continuidade e a integridade dos dados dos estudos clínicos", concluem.

Referencias

1. Esta guia esta disponível em https://www.farmaindustria.es/web/documento/guia-de-excelencia-para-la-realizacion-de-ensayos-clinicos-en-la-farmacia-hospitalaria/
2. Suñé-Martín P, José Manuel Carretero-Abascal, Cristina González-Pérez. Análisis de la Guía de excelencia para la realización de ensayos clínicos en farmacia hospitalariaAnalysis of the practice guideline in the conduct of clinical trials in hospital pharmacy. Farmacia Hospitalaria, 2023; 47 (1): 31-38 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634322000002

A ética da pesquisa por meio de programas de acesso expandido

(*The Ethics of Expanded Access Research*)

Polak TB, Fernandez Lynch H.

JAMA. 2023;329(13):1057–1058. doi:10.1001/jama.2023.2204 (de livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: acesso a medicamentos experimentais, programas de acesso expandido, uso de dados de programas de acesso expandido, gastos com programas de acesso expandido.

O acesso expandido permite que os pacientes recebam intervenções médicas que ainda estão sob investigação, quando as opções de tratamento aprovadas são inadequadas e os participantes não podem participar de um estudo clínico. O processo para garantir o acesso expandido foi desenvolvido por iniciativa dos defensores dos pacientes com AIDS e permaneceu em uma interseção pouco nítida entre o atendimento clínico e a pesquisa. Ele é regido pelos regulamentos de pesquisa da FDA para novos medicamentos e dispositivos experimentais. No entanto, ao contrário da pesquisa, que tem como objetivo promover o conhecimento generalizável e proporcionar apenas benefícios incidentais aos participantes do estudo (se houver), o objetivo principal do acesso expandido, assim como o atendimento clínico, é beneficiar os pacientes.

As tendências recentes tornaram ainda mais confusas as linhas em torno do acesso expandido. Tem havido um esforço global crescente para coletar dados de pacientes que se beneficiam do acesso expandido para apoiar aprovações regulatórias e decisões de cobertura, e também como parte de um foco crescente no atendimento baseado em evidências. Os órgãos reguladores demonstraram interesse especial em dados de segurança de acesso expandido, mas o interesse em dados de eficácia também está crescendo. Entre 1995 e 2018, a FDA aceitou dados de eficácia de pacientes que utilizaram os medicamentos como parte dos programas de acesso expandido para 25 combinações exclusivas de indicações de medicamentos, a Agência Europeia de Medicamentos o fez para 24, e a frequência de desse uso aumentou nos últimos anos.

Uma análise mais aprofundada mostra que esses números dobraram. Enquanto isso, o Reino Unido, na década de 2010 a

2020, considerou dados de programas de acesso expandido em 20% de suas decisões de cobertura.

A FDA também tem aceitado dados de programas de acesso expandido para melhorar a generalização dos resultados do desenvolvimento clínico de novos produtos e, às vezes, recomenda a coleta de dados de acesso expandido para apoiar a extensão do rótulo.

Ocasionalmente, a FDA libera aprovação com base nos dados de eficácia procedentes unicamente de um programa de acesso extendido, como fez, por exemplo, em 2022, com a aprovação acelerada de alpelisib, para tratar os transtornos de super crescimento. Ademais, os defensores dos pacientes tiveram êxito em obter fundos federais para apoiar o uso de dados de acesso expandido na pesquisa, especificamente no contexto da esclerose lateral amiotrófica, e com a possibilidade de fazê-lo para outras patologias.

Se as empresas, os órgãos reguladores e os pagadores dependerem (e, às vezes, solicitarem) dados de acesso expandido, eles deverão abordar uma série de considerações éticas relacionadas ao futuro do acesso expandido, incluindo questões relacionadas à qualidade dos dados, pagamento, transparência e supervisão pelo comitê de ética em pesquisa (CEP), entre outras.

Os autores incluem uma discussão interessante sobre quem é responsável pelos custos associados à coleta de dados desses programas de acesso expandido e postulam que os patrocinadores devem fornecer os medicamentos e cobrir os custos que as instalações que executam esses programas investem na coleta desses dados. Outra questão a ser considerada é a transparência dos dados coletados por meio desses programas, pois eles poderiam contornar as obrigações existentes que se aplicam aos dados de protocolos de pesquisa.

Conclusões. O acesso expandido não se encaixa perfeitamente no molde do que é considerado pesquisa ou tratamento clínico convencional. O valor dos dados de acesso expandido é limitado em comparação com os estudos tradicionais, mas esses dados podem fornecer dados complementares significativos a outras fontes de evidência da prática clínica, especialmente para doenças raras.

As empresas que desejam usar dados de programas de acesso expandido devem facilitar a coleta de dados, enquanto a FDA deve exigir relatórios e fornecer orientação aos CEPs.
Os objetivos da pesquisa para o acesso expandido não devem ser exagerados, nem devem substituir os objetivos do tratamento, que é o que se pretende alcançar com a via de acesso expandido. Entretanto, dadas as tendências atuais, as questões éticas na coleta de dados de acesso expandido devem ser reconhecidas e abordadas

.

Tendências em estudos clínicos randomizados que citam revisões sistemáticas anteriores, 2007-2021

(Trends of Randomized Clinical Trials Citing Prior Systematic Reviews, 2007-2021)

Jia Y, Li B, Yang Z, et al.

JAMA Netw Open. 2023;6(3):e234219. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.4219
https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2802748 (de livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: medicina baseada em evidências, estudos clínicos bem planejados, estudos clínicos baseados no conhecimento existente, ECA

Pontos Chave
Pergunta. Com o passar do tempo a citação de revisões sistemáticas anteriores em relatórios de estudos clínicos randomizados melhorou?

Resultados. Neste estudo transversal de 4.003 estudos clínicos randomizados (ECR), a porcentagem de ECR que citam revisões sistemáticas aumentou de 35,5% em 2007 a 2008 a 71,8% desde 2020, com uma taxa anual de aumento de 3,0%. Os ECRs com 100 participantes ou mais, sem patrocínio da indústria e com autores de países de alta renda tiveram maior probabilidade de citar revisões sistemáticas do que aqueles com menos de 100 participantes, patrocinados pela indústria e com autores de países de baixa e média renda.

Significado. Esses resultados sugerem que a citação de revisões sistemáticas anteriores em relatórios de ECRs melhorou ao longo do tempo, mas pode precisar de mais aprimoramento.

Resumo
Importância. As revisões sistemáticas podem ajudar a justificar um novo estudo clínico randomizado (ECR), informar seu desenho e interpretar seus resultados no contexto das evidências pré-existentes.

Objetivo. Avaliar tendências e fatores associados à citação (um marcador de uso) de revisões sistemáticas anteriores, em relatórios de ECRs.

Projeto, ambiente e participantes. Esse estudo transversal investigou 737 revisões da Cochrane que avaliaram intervenções de saúde para identificar 4.003 ECAs elegíveis, definidos como aqueles incluídos em uma versão atualizada, mas não na primeira versão de uma revisão da Cochrane, e publicados dois anos após a publicação da primeira versão da revisão da Cochrane.

Principais resultados e medidas. O resultado primário foi a citação de revisões sistemáticas anteriores, da Cochrane ou de outros, por meio da revisão de referências de ECRs elegíveis. Também analisamos os fatores que podem estar associados à citação de revisões sistemáticas anteriores.

Resultados. Entre os 4.003 ECAs elegíveis, 1.241 estudos (31,0%) citaram revisões Cochrane, 1.698 estudos (42,4%) citaram revisões anteriores não Cochrane e 2.265 estudos (56,6%) citaram um tipo de revisão sistemática ou ambos; 1.738 ECRs (43,4%) não citaram revisões sistemáticas. A porcentagem de ECRs que citaram revisões anteriores da Cochrane, revisões

não Cochrane e um ou ambos os tipos de revisão aumentou de 28 estudos (15,3%), 46 estudos (25,1%) e 65 estudos (35,5%) de 183 ECRs antes de 2008 para 42 estudos (40,8%), 65 estudos (64,1%) e 73 estudos (71,8%) de 102 ECAs a partir de 2020, respectivamente. Os aumentos anuais foram de 1,9% (IC 95% 1,4%-2,3%), 3,3% (IC 95% 2,9%-3,7%) e 3,0% (IC 95% 2,5%-3,5%), respectivamente. A proporção de ECRs que citam revisões sistemáticas anteriores variou consideravelmente entre as especialidades clínicas, de 28 de 106 ECAs (26,4%) em oftalmologia a 386 de 553 ECRs (69,8%) em psiquiatria. .Os ECRs com 100 participantes ou mais (risco relativo (RR), 1,16; 95 % CI, 1,03-1,30), não patrocinados pela indústria (RR, 1,43; 95 % CI, 1,27-1,61) e aqueles de autoria de residentes de países de alta renda (RR, 1,10; 95 % CI, 1,03-1,17) tinham maior probabilidade de citar revisões sistemáticas do que aqueles com menos de 100 participantes, patrocinados pelo setor e de autoria de autores residentes em países de baixa e média renda, respectivamente. A exigência da revista de citar revisões sistemáticas não foi associada à probabilidade de citar uma revisão sistemática.

Conclusões e relevância. Este estudo constatou que a citação de revisões sistemáticas anteriores em relatórios de ECAs melhorou ao longo do tempo, mas aproximadamente 40% deles não melhoraram. Esses resultados sugerem que a referência a evidências anteriores deve ser mais enfatizada ao iniciar, projetar e relatar ECAs para garantir a relevância clínica, melhorar a qualidade metodológica e facilitar a interpretação de novos ECAs. A pesquisa de campo é uma ferramenta importante para garantir a relevância clínica, melhorar a qualidade metodológica e facilitar a interpretação de novos resultados.

Start-up levanta US$ 200 milhões para acelerar os estudos com fármacos *(Start-Up Raises $200 Million to Speed Up Drug Trials)*

Maureen Farrell

The New York Times, 27 de janeiro de 2023
https://www.nytimes.com/2023/01/27/business/paradigm-startup-clinical-trials.html
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: acelerar estudos clínicos, levar medicamentos ao mercado o mais rápido possível, Paradigm, Illumina, ARCH Venture Partners.

Para pessoas com doenças mortais, os testes clínicos de medicamentos oferecem esperança de vida. Mas, apesar dos rápidos avanços na ciência e na medicina, alguns dos componentes básicos dos estudos clínicos - tecnologia de back-end, agregação de dados e recrutamento de pacientes - não mudaram muito nas últimas décadas.

Uma nova empresa espera simplificar o processo. A Paradigm, uma empresa sediada em Nova York, está desenvolvendo uma tecnologia que, segundo ela, facilitará a implementação de testes clínicos por médicos, pesquisadores e grandes empresas farmacêuticas, o que geralmente é uma tarefa complicada e confusa.

Kent Thoelke, CEO da Paradigm, deve saber. O Sr. Thoelke passou mais de 25 anos supervisionando o desenvolvimento de medicamentos e testes clínicos em várias empresas de saúde e observou muitas das ineficiências em primeira mão. "Passei toda a minha carreira batendo a cabeça contra a parede em um sistema que não conseguia sair do seu próprio caminho", disse ele.

Em seu trabalho anterior como diretor de inovação da Icon, uma empresa que realiza testes clínicos para grandes empresas farmacêuticas, ele continuou sendo um crítico ferrenho das práticas do setor. Assim, quando Robert Nelsen, um capitalista de risco, o abordou em agosto de 2021 sobre a criação de um novo sistema para a realização de testes clínicos, ele aproveitou a oportunidade. A empresa de Robert Nelsen, ARCH Venture Partners, havia ajudado a transformar dezenas de start-ups em empresas gigantes, como a Illumina, uma empresa de sequenciamento genético de US$33 bilhões.

Até agora, a Paradigm arrecadou cerca de US$ 200 milhões de investidores. De acordo com os dados do Crunchbase, apenas três outras empresas do setor de saúde levantaram essa quantia de dinheiro no ano passado durante seus estágios iniciais.

Essa é uma quantia excepcionalmente alta para uma empresa iniciante, mas reflete a oportunidade oferecida por um setor em crescimento, mantido unido por uma colcha de retalhos de tecnologias ultrapassadas que nem sempre se comunicam entre si. De acordo com dados oficiais, mais de 430.000 estudos clínicos foram realizados em todo o mundo no ano passado. Para fins de comparação, em 2000 foram realizados pouco mais de 2.000 estudos.

"Parte do problema com o que fazemos com os estudos é que muita precisão é exigida em coisas desnecessárias", diz a Dra. Laura J. Esserman, cirurgiã de câncer de mama da Universidade da Califórnia, em São Francisco, que inovou em estudos clínicos, mas não é afiliada à Paradigm. "Nós nos esforçamos muito em coisas que não são particularmente significativas".

Nos EUA, antes de a FDA aprovar um medicamento ou tratamento para uso, ele deve passar por várias fases de testes clínicos para avaliar sua eficácia em centenas, se não milhares, de pacientes.

No ano passado, as empresas farmacêuticas pagaram quase US$ 50 bilhões a empresas terceirizadas, conhecidas como organizações de pesquisa por contrato, de acordo com o Centro Tufts para o Estudo do Desenvolvimento de Medicamentos. Essas empresas, incluindo a Icon e a Labcorp, as ajudam a recrutar pacientes para estudos clínicos e também a administrá-los.

Essas empresas atuam essencialmente como intermediárias entre as empresas farmacêuticas e os principais centros médicos acadêmicos. Elas trabalham com hospitais e universidades para recrutar e reter pacientes. Mas as informações sobre um paciente submetido a um estudo clínico vinculado a um sistema universitário não são armazenadas nos registros médicos

eletrônicos que um médico ou hospital pode manter sobre o mesmo paciente, mas sim em um arquivo separado.

Os dois sistemas não apenas duplicam um ao outro, mas também introduzem a possibilidade de erros de transcrição, pois os médicos e enfermeiros precisam inserir os dados do paciente duas vezes. Além disso, as empresas de pesquisa contratadas geralmente enviam sua própria equipe para verificar os dados, o que aumenta os custos.

Atualmente, o atendimento clínico e a pesquisa clínica são "mundos paralelos", diz Kenneth Getz, professor da Faculdade de Medicina da Universidade Tufts, que dirige o centro que estuda o desenvolvimento de medicamentos. "A documentação exigida é assustadora."

A Paradigm quer unir os mundos do atendimento clínico e da pesquisa sincronizando sua plataforma de informática com o software que rastreia os registros médicos eletrônicos dos pacientes. Seu software, que está em conformidade com as leis de proteção à privacidade, filtraria informações relevantes dos dados de estudos clínicos e detectaria anomalias. Seu software também pode ajudar os médicos a avaliar os pacientes e determinar sua elegibilidade para participar de estudos existentes.

A empresa espera ganhar a maior parte de seu dinheiro cobrando das empresas farmacêuticas para encontrar pacientes e administrar pesquisas, e usando sua tecnologia para cortar custos.

Atualmente, apenas 3 a 5% dos pacientes elegíveis participam de estudos clínicos, de acordo com dados da FDA. Por exemplo, as taxas de participação em estudos sobre câncer variam de 2% a 8%, de acordo com um estudo recente publicado no Journal of the National Cancer Institute. Os negros americanos estão significativamente sub-representados nesses estudos.

Como a Paradigm espera reduzir a carga administrativa dos testes clínicos com sua tecnologia, disse Thoelke, a empresa poderia facilitar a participação de hospitais menores, que geralmente atendem a comunidades com populações mais diversificadas. O Sr. Thoelke estimou que o software da Paradigm poderia permitir que 85-90% dos médicos participassem da pesquisa.

"De repente, há uma escala de estudos com fármacos que não existia antes", disse ele.

Heidi Williams, professora de economia da Universidade de Stanford que estudou a sub-representação de minorias em estudos clínicos, disse que há uma enorme necessidade de mudança no setor. Entretanto, há também um longo histórico de empresas de tecnologia fracassadas que prometem ganhar dinheiro reduzindo os custos do sistema de saúde.

"Os problemas geralmente são mais complicados do que pensamos, e a maneira fácil de economizar dinheiro não funcionou", diz Williams.

A Paradigm não é a única empresa iniciante que está tentando corrigir o processo de estudos clínicos, mas Thoelke está apostando que o financiamento de US$ 200 milhões de sua empresa lhe dará tempo para desenvolver seu sistema cuidadosamente.

Kenneth Frazier, ex-diretor executivo da gigante farmacêutica Merck, que faz parte da diretoria da Paradigm, disse que eles estavam cientes de que levaria muito tempo para fazer mudanças.

"Estamos tentando mudar um sistema que se desenvolveu ao longo de décadas. Esse é um projeto de longo prazo", diz Frazier. "É difícil pensar em mudar o sistema de saúde em menos de uma década." Ele também é executivo da General Catalyst, um dos fundos de capital de risco que ajudou a fundar e apoiar a Paradigm.

Além da ARCH e da General Catalyst, a Paradigm conta com o apoio de outras empresas de capital de risco, fundos soberanos e o fundo BrightEdge da American Cancer Society.

Outro fundador da Paradigm, Jonathan Hirsch, fundou anteriormente uma empresa de análise de dados sobre o câncer.

Getz, da Tufts, disse que a Paradigm "parece muito promissora conceitualmente", pois aborda alguns dos desafios cruciais enfrentados pelo setor. Mas "um dos maiores obstáculos ou desafios desse setor é como contornar uma organização de pesquisa por contrato bem estabelecida ou arraigada", acrescentou, referindo-se a organizações de pesquisa por contrato como a Labcorp.

O Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança: o trabalho mais difícil em estudos clínicos

(*The Data and Safety Monitoring Board: The Toughest Job in Clinical* Trials)

Scott R. Evans, Lijuan Zeng, Weixiao Dai

NEJM Evid 2023;2(2) DOI: 10.1056/EVIDctw2200220
https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDctw2200220
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos* 2023; 1(2)

Tags: DSMB, monitoramento de segurança de estudos clínicos, equilíbrio entre risco e benefício em estudos clínicos.

Resumo

Neste artigo, são discutidos os métodos usados pelos comitês de monitoramento de dados e segurança (DSMB em inglês) para comparar os riscos absolutos e relativos dos benefícios e efeitos adversos das intervenções que estão sendo testadas em estudos, e e como o DSMB pode usar essa estratégia para avaliar o equilíbrio entre os riscos concorrentes. Duas abordagens são discutidas: primeiro, a proporção de vitórias (ou seja, a frequência relativa com que um tratamento tem um resultado mais desejável) ; e a segunda, a probabilidade de classificação dos resultados desejáveis, ou seja a probabilidade de ter um resultado global mais desejável em um tratamento em relação a outro).