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 1, Março 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 Hellman, 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

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 (hellmann.fernando@gmail.com). Para resenhas de livros envie uma cópia para Fernando Hellmann, Rua Heitor Luz, 97 Ap 1004. CEP 88015-500 Florianópolis, SC, Brasil. ISSN 2833-0463 DOI: 10.5281/zenodo.7803401

Índice

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)

Novidades sobre a Covid-19

Ética em pesquisa em tempos excepcionais: Que lições devemos aprender com a covid-19? 1
Søren Holm

Chile. A Corte obriga aos laboratórios e à Universidade Católica a entregarem dados de ensaios clínicos de vacinas da covid-19 1
Emilio Lara

A descoberta de RNAm no leite materno mostra como a segurança da vacina contra a covid foi exagerada 2
Maryanne Demasi

Eventos de Ética em Pesquisa e Ensaios Clínicos

Workshop Integridade e Ética na Investigação Científica em Angola 3
FUNDECIT

Associação Médica Brasileira sedia a reunião da Associação Médica Mundial (WMA) para a revisão da Declaração de Helsinque 4
Associação Médica Brasileira

Livros

Economias políticas da doença e da saúde: uma etnografia da experimentação farmacêutica 5
Rosana Castro

Resenha do livro: Economias políticas da doença e da saúde: uma etnografia da experimentação farmacêutica 5
María Florencia Chapini

Ferramentas Úteis

Good Clinical Trials 8
The Good Clinical Trials Collaborative

Observatório Plataforma Brasil da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa 8
CONEP

Identificação e gestão de ensaios clínicos problemáticos: uma ferramenta para avaliar a integridade da investigação ao sintetizar as evidências 9
S. Weibel, M. Popp, S. Reis et al

Globalização e Ensaios Clínicos

Comissário da FDA fala sobre suas prioridades 9
Salud y Fármacos

Ensaios Clínicos, Ética e Integridade da Ciência

Indicadores de práticas de pesquisas questionáveis foram detectados em 163.129 estudos randomizados 10
J.A. Damen, P. Heus, H.J. Lamberink, et al

Como fazer um tratamento experimental menos arriscado 10
Alison Bateman-House

Restauração dos dados de mortalidade no ensaio FOURIER sobre resultados cardiovasculares de evolocumab em pacientes com doenças cardiovasculares: uma reanálise baseada em informações mantidas por agências reguladoras 12
J. Erviti, J. Wright, K. Bassett et al

Empresas de capital de risco investem em empresas de ensaios clínicos de medicamentos Qual é o risco para os pacientes? 13
Rachana Pradhan

A Universidade da Califórnia-SF publica um relatório e pede desculpas pela falta de ética nas pesquisas realizadas em presídios nas décadas de 1960 e 1970. A justiça restaurativa exige um estudo mais aprofundado do passado 15
Laura Kurtzman

Comitês de Ética em Pesquisa

Comitês de monitoramento para a proteção de participantes de pesquisa 17
M.N. Franco, B.Kaippert, M. Palacios

Composição e capacidade dos Comitês de Ética em Pesquisa e desafios experimentados pelos membros nos processos de revisão ética em Adis Abeba, Etiópia: Um estudo qualitativo exploratório 17
Y.Z.Seralegne, C.K. Wangamati, R.D.L.C. Bernabe, et al

Envolver as principais partes interessadas para superar as barreiras para analisar a qualidade e o monitoramento da ética da pesquisa. 17
E. E. Anderson, E.A. Hurley, K. Serpico et al

Perfil profissional e acadêmico dos comitês de ética da investigação brasileiros 18
E.P. de Veras Santos, I.C. Zito Guerriero

Políticas, Regulamentação, Registro e Divulgação de Resultados

Uma auditoria das cartas de advertência que o FDA enviou aos patrocinadores, comitês de ética em pesquisa e investigadores clínicos durante um período de seis anos 19
Unnati Saxena, Debdipta Bose, Shruti Saha, et al

Erros nos registros de ensaios clínicos 24
Salud y Fármacos

Lancet abre uma investigação sobre o ensaio clínico de um anticoagulante após o relatório do BMJ 25
Maryanne Demasi,

Apesar dos avanços na transparência de dados, a FDA ainda mantendo-os em segredo 27
Maryanne Demasi,

Sobre a qualidade da revisão de ensaios clínicos feitos pela FDA 29
Salud y Fármacos

Opinião dos editores sobre a avaliação do nivolumab: Isso deve ser enfatizado 31
Revista Prescrire

Documento com recomendações sobre os elementos descentralizados dos ensaios clínicos 31
EMA

O Canadá tem um problema com ensaios clínicos: não podemos vê-los 32
Anmol Gupta

Informações sobre estudos confirmatórios de medicamentos que receberam aprovação condicional da Health Canada: um estudo transversal

J. Lexchin 34

MSF publica sua primeira Política de Transparência em Ensaios Clínicos
Médicos Sem Fronteira 35

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas do Paciente

Compreensão fragmentada: exploração da prática e o significado do consentimento informado em ensaios clínicos na cidade de Ho Chi Minh, Vietnã.
Y.H.T Nguyen, T.T Dang, N.B.H. Lam, et al. 36

Elementos de ensaios clínicos descentralizados que podem aumentar a participação
Salud y Fármaco 37

Gestão de Ensaios Clínicos, Metodologia e Custos

Tendências na qualidade das evidências que apoiam as aprovações de medicamentos da FDA: Resultados de uma revisão bibliográfica
B.L. Brown, M. Mitra-Majumdar, K. Joyce, et al 38

Como medir o dor nos ensaios clínicos
Salud y Fáramcos 38

Concordância entre dados de saúde relatados por pacientes e dados eletrônicos no estudo ADAPTABLE
Emily C. O'Brien, Hillary Mulder, W. Schuyler Jones et al 39

Conflitos de interesse

Os patrocinadores devem monitorar rigorosamente as organizações de pesquisa por contrato para evitar as ações coercitivas da FDA.
Joanne S. Eglovitch 40

A Lei de Taxas sobre Medicamentos de venda com receita: Muito mais do que taxas
Mitchell, Aaron P.; Trivedi, Niti U; Bach, Peter B. 41

Gestão de riscos de conflitos de interesse em comitês de desenvolvimento de diretrizes
L. Parker, L. Bero 41

Acusam a agência de saúde dos EUA de ceder à indústria farmacêutica com seu novo guia sobre opioides
Chris McGreal 42

Novidades sobre a Covid

Ética em pesquisa em tempos excepcionais: Que lições devemos aprender com a Covid-19?

(Research ethics in exceptional times: What lessons should we learn from Covid19?)

Søren Holm

In: T. Zima, D.N. Weisstub, (eds) Medical Research Ethics: Challenges in the 21st Century. Philosophy and Medicine, vol 132. Springer, Cham.
https://doi.org/10.1007/978-3-031-12692-5_18 pp 355–366
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: pandemia, emergência sanitária, ética da pesquisa, artigos retratados, resposta às emergências sanitárias.

Resumo

A pandemia de covid-19 provocou uma aceleração sem precedentes nas pesquisas. Em pouco tempo, milhares de artigos foram publicados em uma ampla gama de disciplinas acadêmicas. Casos de má conduta em pesquisa foram documentados e vários artigos foram retirados dos principais periódicos logo após das publicações.

Também, houve apelos para relaxar os padrões éticos de pesquisa amplamente aceitos, bem como os padrões relativos à proteção de dados pessoais, por se tratar de um momento excepcional, em que a pesquisa deveria ser acelerada sem levar em consideração as normas mais adequadas aos tempos normais.

Este capítulo descreve algumas áreas de pesquisa em que houve pedidos de relaxamento dos padrões de ética em pesquisa, por exemplo, nos estudos de competitividade no desenvolvimento de vacinas, o uso de dados pessoais de saúde em epidemiologia e o uso de dados de aplicativos de rastreamento de contatos. São explicados e analisados os argumentos apresentados para permitir tal relaxamento em momentos excepcionais de crise, do ponto de vista filosófico.

É questionado até que ponto a pandemia de covid-19 está em um momento excepcional de crise em comparação com outros momentos históricos importantes da pesquisa médica e como os apelos à flexibilização excepcional das regras gerais se encaixam na história da ética e da regulamentação da pesquisa.

Discutir-se que:

(1) a pandemia de covid-19 é muito menos excepcional do que parece à primeira vista,

(2) os argumentos a favor do relaxamento das normas éticas da pesquisa e da proteção de dados são pouco convincentes e

(3) a lição que realmente devemos aprender com a Covid-19 é que a adesão a um conjunto de regras bem justificado pode servir como proteção contra o falso excepcionalismo e como contrapeso à tentação de desrespeitar as regras em tempos de crise.

Chile. **A Corte obriga aos laboratórios e à Universidade Católica a entregarem dados de ensaios clínicos de vacinas da covid-19**

Emilio Lara

BioBioChile, 26 de dezembro de 2022
https://www.biobiochile.cl/noticias/nacional/chile/2022/12/26/corte-ordena-que-laboratorios-y-uc-entreguen-datos-de-ensayos-clinicos-de-vacunas-covid-19.shtml
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Os laboratórios Pfizer, Saval, AstraZeneca e o Hospital Clínico da Pontifícia Universidade Católica terão que fornecer informações sobre os ensaios clínicos e relatórios realizados em meio à análise de segurança e eficácia de vacinas contra a covid-19.

Isso aconteceu depois que a Sétima Câmara da Corte de Apelações de Santiago, em decisão unânime, rejeitou as alegações de ilegalidade apresentadas pelos laboratórios e o campus universitário.

Segundo o Judiciário, o Tribunal desconsiderou que a entrega das informações solicitadas via Lei da Transparência pudesse afetar os direitos comerciais ou econômicos dos recorrentes.

Assim, foi lembrado que o artigo 10 da Lei da Transparência permite o acesso a contratos ou convênios mantidos pelos órgãos da administração.

"Com efeito, conforme enfatizado pelo Conselho de Transparência, a publicidade das informações solicitadas com a limitação feita pelo Conselho não afeta os direitos nem atenta contra a confiança legítima do reclamante, pelo que não se configuram as alegações usadas se considerar que o Conselho aplicou, expressamente, o princípio da divisibilidade consagrado no artigo 11, letra c) da Lei da Transparência e que procedeu a manter toda a informação requerida, ordenando a entrega da mesma, uma vez que na sede administrativa o reclamante não acreditou que isso afete o desenvolvimento competitivo da empresa e que, portanto, se considere a existência de segredo profissional nos termos do artigo 86 da Lei de Propriedade Industrial e sem existir uma violação do artigo 87 do mesmo corpo jurídico", detalhou a decisão.

Além do mais, ficou estabelecido que as cláusulas de confidencialidade não constituem reserva ou sigilo.

A descoberta de RNAm no leite materno mostra como a segurança da vacina contra a covid foi exagerada

(Finding mRNA in breast milk typifies how covid vaccine safety was oversold)

Maryanne Demasi, 22 de novembro de 2022

https://maryannedemasi.substack.com/p/finding-mrna-in-breast-milk-typifies

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

Tags: amamentação, segurança vacinal, CDC, politização da pandemia, Walensky, comunicação de risco vacinal, princípio da precaução.

Em 24 de setembro de 2021, quando Rochelle Walensky, diretora do CDC, foi questionada se era seguro receber a vacina contra a covid-19 durante a amamentação, sua resposta foi contundente:

"Não há momento ruim para se vacinar", disse Walensky.

"Vacine-se enquanto estiver pensando em ter um bebê, antes de pensar em ter um bebê, durante a gravidez ou após o parto."

Mas o conselho de Walensky não tinha base científica. Não tinham sido realizados estudos de segurança.

Mais de um ano se passou desde seu comentário e um estudo publicado no JAMA encontrou vestígios de RNAm no leite materno de mães que receberam a vacina contra a covid-19 da Pfizer ou Moderna.

Os pesquisadores especularam que as nanopartículas lipídicas contendo RNAm, uma vez injetadas no braço, passam pelo sistema linfático e atingem as glândulas mamárias, onde se misturam com o leite materno.

Sim, este foi um pequeno estudo e o RNAm só foi detectado no leite materno extraído por até dois dias, mas os autores afirmaram que até serem feitos mais estudos de segurança recomenda-se cautela ao amamentar crianças menores de 6 meses durante as primeiras 48 horas, após a vacinação materna.

O cuidado é justificado?

Aaron Kheriaty, psiquiatra e diretor do Programa de Bioética e Democracia Americana da Organização Ética e Politica Pública (Bioethics and American Democracy Program at the Ethics and Public Policy) em Washington, DC, criticou a abordagem de "injetar primeiro, perguntar depois".

Ele afirma que a insistência de Walensky na segurança das vacinas de RNAm em mulheres lactantes foi "totalmente imprudente" na ausência de dados de segurança adequados.

“Não temos evidências de que seja prejudicial, mas também não temos evidências suficientes de que seja seguro para o bebê, então essa é a primeira coisa a dizer quando há falta de evidências”, afirma Kheriaty.

Ainda há muitas incógnitas. A ingestão oral de RNAm ligado a nanopartículas lipídicas não se mostrou segura, e o produto peguilado (uma característica das vacinas de RNAm) quando ingerido, pode ser rapidamente absorvido pela mucosa intestinal.

"Os estudos de segurança deveriam ter sido feitos desde o início. Até que esses estudos sejam feitos, você não pode, ao mesmo tempo, sair e dizer, não se preocupe isso é seguro. Temos que informar as pessoas sobre o estado da ciência, deveria dizer a elas que a evidência não é clara", acrescenta.

As autoridades de saúde pública argumentaram que as mulheres grávidas e seus bebês enfrentariam um risco maior de danos causados pelo vírus do que pela vacina, mas Kheriaty afirma que eram suposições.

"Não sabíamos nada sobre isso. Era um risco teórico”. "As mulheres em idade fértil foram excluídas dos ensaios clínicos e por causa disso não tínhamos esses dados".

As mulheres grávidas foram coagidas

Adam Urato, especialista em medicina materno-fetal do MetroWest Medical Center em Massachusetts, diz que as vacinas desempenham um papel importante na medicina, mas admite que muitos de seus pacientes sentiram-se muito preocupados com o impacto desconhecido das vacinas de Covid-19 na gravidez e na lactação.

"Essas mulheres têm boas razões. Você tem que ouvi-las e respeitar seu julgamento e suas decisões", diz Urato.

"Afinal, essas vacinas são estruturas químicas sintéticas. São feitas em fábricas de produtos químicos. Não são substâncias 'naturais'. E, sinceramente, não sabemos todos os efeitos de seu uso durante a gravidez e a lactação", acrescenta.

Urato rejeita a versão da mídia de que quando as grávidas se preocupam com a segurança da vacina contra a covid-19 são “vítimas de desinformação”.

"Minhas pacientes são inteligentes, têm bons instintos e acho que suas preocupações são válidas. A ideia de que todas essas mulheres são mal informadas e 'vítimas de desinformação' é um insulto", acrescenta.

Quando as vacinações obrigatórias foram impostas em todo o mundo, muitas mulheres grávidas e lactantes foram forçadas a se vacinar sob pena de perderem seus empregos, e aquelas que se recusaram foram acusadas de serem anti-vacinação.

"As mulheres grávidas deveriam poder tomar decisões pessoais sobre sua saúde e decidir o que injetar em seus corpos, sem coerção", diz Urato.

Em vez disso, os médicos estão recebendo informações para administrar a relutância à vacina. No Canadá, por exemplo, o Ontario College of Physicians and Surgeons incentiva os médicos a prescrever medicamentos para controlar a ansiedade da vacina ou recomendar psicoterapia.

O princípio da precaução

Um artigo recente do sociólogo britânico Robert Dingwall nos lembra de que o princípio subjacente aos médicos é “primum non nocere”; o primeiro dever de um médico é não fazer mal.

Dingwall escreve que a segurança não pode ser "assumida", mas deve ser demonstrada. Ele diz que "fazer as coisas por precaução" ou porque "poderiam ajudar" não é suficiente.

"As condições de emergência não justificam o abandono do princípio da precaução. Se a ação é urgente mas os benefícios e danos são incertos, então as ações ou inovações devem ser temporárias, provisórias e monitoradas de perto com vistas a retirá-las ou interrompê-las se seus benefícios não forem proporcionais aos seus danos".

As políticas contra a pandemia teriam sido muito diferentes se o princípio da precaução tivesse sido aplicado corretamente".

Urato concorda. Ele diz que olharemos para trás com pesar para a forma como as autoridades de saúde pública trataram as mulheres grávidas.

"Os mandatos de vacinação foram uma forma verdadeiramente cruel, antipática e desumana de tratar as mulheres grávidas. A comunidade realmente precisa aprender com esse episódio horrível e garantir que nada disso aconteça novamente."

Eventos de Ética em Pesquisa e Ensaios Clínicos

Workshop Integridade e Ética na Investigação Científica em Angola

https://fundecit.ao/agenda.aspx

Boletim Fármacos: Ética e Ensaios Clínicos 2023; 1(1)

Palavras-chave: Angola. Ética em Pesquisa, Integridade Científica,

A Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNDECIT), superintendida pelo Ministério do Ensino Superior, Ciência, Tecnologia e Inovação e pelo Ministério das Finanças de Angola, realiza nos dias 30 e 31 de Março de 2023, das 08h00 às 17h00, o Workshop sobre Integridade e Ética na Investigação Científica.

O evento tem como objetivo promover um encontro alargado de debate inclusivo sobre a Investigação Científica e o seu papel no Desenvolvimento de Angola, com ênfase na mudança de paradigma científico das instituições de investigação científica, face às obrigações éticas para o seu melhor enquadramento.
O Workshop decorrerá presencialmente no Hotel EPIC SANA e virtualmente para outros convidados, participantes e interessados.

Encontro alargado de debate inclusivo sobre a Investigação Científica e o seu papel no Desenvolvimento de Angola, com ênfase na mudança de paradigma científico das instituições de investigação científica, face às obrigações éticas para o seu melhor enquadramento. Abordagem do duplo standard nas pesquisas multicêntricas e o desafio de atuar em conformidade com a melhor evidência e as boas práticas e simultaneamente, pautar por princípios, valores e ações em conformidade com a ética e a moral.

Objetivos

- Desenvolver a consciência e compreensão das implicações éticas da ciência em Angola e no mundo.
- Buscar experiências regionais e globais que irão possibilitar a criação em Angola de referências, recomendações e normas de ética em ciência, tecnologia e inovação.
- Promover na comunidade académica e na sociedade a conformidade das políticas e práticas científicas com as recomendações internacionais.
- Promover o intercâmbio de experiências em Ética da Investigação Científica e da Bioética entre académicos e investigadores da Região Africana e da América Latina e Caribe.
- Divulgar boas práticas em Ética e Integridade da Investigação Científica.
- Abordar os temas e questões mais relevantes e actuais do debate internacional sobre Ética e Integridade da Investigação Científica.

Temáticas:

- Conceitos e Princípios Fundamentais de Ética e Integridade da Investigação Científica
- Especificidades da Ética Médica, Ética da Investigação em Seres Humanos e Bioética.
- Evolução da Ética na Investigação
- Enquadramento Normativo
- Comités de Ética em pesquisa e consentimento informado
- Proteção de Dados e Proteção de Dados Pessoais
- Má Conduta Científica (plágio, falsificação e fabricação de resultados)
- Conflito de Interesses e Enviesamentos do Processo de Publicação
- Planeamento e Condução de um Projeto de Investigação sob o Ponto de Vista Ético
- Experiências sobre Ética na Investigação Científica na CPLP
- Estudos Multicêntricos e Bancos de Dados

Associação Médica Brasileira sedia a reunião da Associação Médica Mundial (WMA) para a revisão da Declaração de Helsinque

Associação Médica Brasileira

https://amb.org.br/noticias/foi-um-sucesso-a-reuniao-da-wma-sediada-pela-amb/

Palavras-chave: Declaração de Helsinque. Revisão. Ética em Pesquisa, Integridade Científica,

A Associação Médica Brasileira (AMB) e a Associação Médica Mundial (WMA) se reuniram, nos dias 24 e 25 de fevereiro com especialistas nacionais e internacionais para discutir a importância do uso de placebo em ensaios clínicos e seus princípios éticos para pesquisas clínicas envolvendo pessoas. A 2ª Reunião Regional da WMA, sediada pela AMB, aconteceu no auditório da APM, em São Paulo.

A Declaração de Helsinque (DoH) apresenta os princípios éticos para pesquisas médicas envolvendo seres humanos e foi adotada pela primeira vez pela WMA em 1964. Desde então, a Declaração passou por várias revisões para mantê-la atualizada, sendo a última revisão divulgada em 2013.

Em abril de 2022, durante reunião do Conselho da WMA em Paris, do qual a AMB faz parte e representa o Brasil, foi criado um Grupo de Trabalho internacional para revisão e atualização da DoH, composto por representantes de 16 países membros e liderado pela Associação Médica Americana (AMA). A 1ª Reunião Regional (Ásia) aconteceu em Tel-Aviv, Israel, em dezembro de 2022.

"A AMB foi convidada a fazer parte do grupo de países que participam da revisão da Declaração de Helsinque e tem uma atuação muito importante dentro das atividades da WMA. Representando o Brasil, já tivemos quatro presidentes participantes desse grupo para dar andamento ao processo de atualização das diretrizes da Declaração. Com isso, estamos conseguindo inserir a realidade do nosso país no cenário mundial de saúde", declarou o Diretor de Relações Internacionais da AMB, Carlos Vicente Serrano Júnior.

No encontro, em São Paulo, palestraram importantes especialistas ligados a órgãos de regulação mundial.

Na abertura da reunião, César Eduardo Fernandes, Presidente da AMB, e Carlos Vicente Serrano Júnior, Diretor de Relações Internacionais da AMB, agradeceram a presença de todos que contribuíram para a realização do evento, bem como à Associação Paulista de Medicina (APM) por ceder o espaço, e fizeram uma explanação sobre o que trata a Declaração de Helsinque, destacando os temas tópicos do que seriam abordados no encontro. "Para a Associação Médica Brasileira foi uma grande honra organizar esse evento. Quero agradecer essa confiança, pois é uma grande responsabilidade realizar um evento dessa magnitude", disse Fernandes.

No primeiro dia de reunião, os especialistas debateram amplamente sobre uma visão geral dos princípios éticos: uso do placebo; a Declaração de Helsinque e seus princípios sobre o uso de placebo; uso de placebo: projeto de ensaio e metodológico; considerações éticas para o uso de placebo e melhores práticas. Durante a discussão, especialistas do Japão, Argentina, Uruguai, África do Sul, Bangladesh e do Brasil, participaram ativamente, tirando dúvidas, o que enriqueceu ainda mais o debate. José Humberto Fregnani, Superintendente de Ensino e Pesquisa no A.C. Camargo Câncer Center, palestrante convidado, fez uma abordagem sobre a Declaração de Helsinque desde sua criação, lembrando sua trajetória, chegando aos dias atuais. "Primeiro quero agradecer o convite, em especial ao dr. César, e dr. Serrano pela oportunidade de estar aqui, e dizer o quanto é importante para a medicina, para a sociedade essa discussão, que o diálogo é muito importante para a confluência de ideias, e é o que estamos fazendo aqui, dialogando. Meu desejo é que haja uma convergência de ideias". Disse Fregnani.

Para a vice-presidente da AMB, Luciana Rodrigues Silva, é muito importante discutir a declaração de Helsinque porque é ela que de certa forma rege os procedimentos e o Brasil tem avançado muito nas questões éticas em pesquisa. "Esse é um fórum indispensável, que está sendo promovido pela Associação Médica Brasileira, para que essa discussão possa fortalecer a questão da pesquisa no Brasil em todas as regiões. A discussão de hoje vai contribuir para um novo aperfeiçoamento da Declaração", declarou Luciana.

Roseli Nomura, Coordenadora Adjunta da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), destacou a importância da ética na pesquisa. "A Declaração de Helsinque é mundialmente conhecida e tem um valor ético muito importante, que a pesquisa seja conduzida de forma ética, e que o estudo se adapte as condições do Brasil. Essa é a preocupação da Conep", esclareceu Roseli.

Sergio Surugi de Siqueira, Professor e Membro do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), salientou a relevância do evento. "A AMB está de parabéns em organizar esse encontro, agradeço o convite, estar aqui é uma oportunidade em contribuir com o diálogo, com o debate de ideias, por isso estamos aqui, para dialogar, ouvir", disse Siqueira.

Carla Saenz, Conselheira Regional de Ética da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), falou da importância desse encontro e agradeceu a AMB pela oportunidade de poder dialogar sobre esse tema que é tão relevante para a sociedade como um todo, ressaltando a importância do valor da pesquisa na vida cotidiana, para o bem em comum da sociedade. "A pesquisa tem um valor social, quer dar saúde e bem-estar para a população, A pesquisa tem que atingir esse objetivo, trazer um resultado. De forma global avançamos muito em pesquisa e ética, a ética é intrínseca aos protocolos de pesquisa", ressaltou Saenz.

Para Otmar Kloiber, Secretário Geral da WMA, a Declaração de Helsinki é um documento vivo que norteia o médico como se comportar quando faz pesquisa. "Agora, o cenário em que a pesquisa está sendo feita em nossas sociedades, o ambiente científico muda constantemente. Isso significa que de vez em quando temos que olhar para a Declaração de Helsinki, se os princípios ainda são descritos corretamente, se temos que adicionar novos princípios, se temos que mudar. E é isso que

estamos fazendo agora, estamos indo em um círculo de revisões onde discutimos com experts, com médicos, colegas, com reguladores, com indústrias, se temos que mudar a Declaração de Helsinki. O Brasil, durante duas décadas, tem sido um parceiro muito ativo em desenvolver nossa política. E especialmente para a declaração de Helsinki, a Associação Médica Brasileira tem sido muito ativa também através dos ciclos de revisões anteriores. Eles nos ajudaram a unir pessoas, não só do continente latino-americano, mas também de outros continentes, em vir aqui para São Paulo e discutirmos os assuntos. E nós estamos muito agradecidos de estarmos aqui. São experts, pessoas interessadas, e isso é algo que a medicina brasileira já fez no passado, e eu estou muito grato que eles ainda fazem isso", concluiu Kloiber.

No encontro de sábado, os debatedores discutiram sobre a perspectiva regional sobre o aspecto regulatório do uso do placebo.

A coordenadora da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), Lais Bonilha, apresentou um quadro da situação nacional no Brasil e enfatizou o importante debate acerca da revisão do uso do placebo e debateu com os presentes sobre o assunto.

Jack Resneck Junior, presidente da Associação Médica Americana (AMA), destacou aspectos cronológicos da Declaração de Helsinque até chegar aos dias atuais e ressaltou a importância do evento com profissionais brasileiros e de outros países: "Tudo que nós queremos é que a Declaração de Helsinque seja relevante e útil, que seja um documento que realmente faça diferença na saúde das pessoas".
Para o Diretor de Relações Internacionais da Associação Médica Brasileira, Carlos Vicente Serrano Júnior, o Brasil ser sede de uma das reuniões da WMA é motivo de grande importância para a comunidade médica brasileira. "Esta é uma grande oportunidade para o Brasil, pois através da AMB estamos nos posicionando sobre esse tema de grande importância para a medicina."

O Presidente da AMB, César Eduardo Fernandes, destacou o alto nível dos debates e de debatedores presentes no encontro: "Tivemos aqui apresentações de primeiro nível como o presidente da AMA, a presidente do FDA, a coordenadora da CONEP, entre outros. Para nós é motivo de grande honra ter sediado essa reunião que vai reformular a Declaração de Helsinque". César Fernandes também ressaltou a importância da AMB na organização do evento e também de sua contribuição para a sociedade civil: "A AMB professa e apoia a boa assistência médica e o bom exercício profissional. Por isso, participar de questões éticas que digam a respeito dos ensaios clínicos é também uma forma de contribuir para que as pesquisas acontecem com segurança. Novos conhecimentos não vêm sem os estudos, e isso tudo se reflete em benefícios ao paciente, com novas terapias e medicamentos".

Veja fotos e apresentações do evento no site da WMA: https://www.wma.net/

Fonte do texto: https://amb.org.br/noticias/foi-um-sucesso-a-reuniao-da-wma-sediada-pela-amb/

Livros

Economias políticas da doença e da saúde: uma etnografia da experimentação farmacêutica
Rosana Castro
1 Ed. –SÃO PAULO: HUCITEC, 2020.
Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)

Palavras-chave: Ética em Pesquisa, Pesquisa clínica, Medicamentos, Brasil.

Leitura de primeira relevância para interessados em como os testes de medicamentos são executados, o livro é composto pela etnografia dos procedimentos que constituem o método mais aceito para a realização de experimentos farmacêuticos em seres humanos: o ensaio clínico randomizado internacional duplo-cego controlado (ECR). O livro realça as complicadas economias políticas nas quais os estados precarizados de vida de indivíduos em busca de tratamentos para doenças crônicas se convertem em ativos do processo de desenvolvimento científico, econômico e sanitário. Ao identificar e analisar criticamente essas conversões, este trabalho contribui para que entendamos como os experimentos farmacêuticos se constituem em empreendimentos simultaneamente científicos, neoliberais e necropolíticos.

Adquira o livro na Editora HUCITEC: https://lojahucitec.com.br/produto/rosana-castro-economias-politicas-da-doenca-e-da-saude-uma-etnografia-da-experimentacao-farmaceutica/

Resenha do livro: Economias políticas da doença e da saúde: uma etnografia da experimentação farmacêutica
María Florencia Chapini
Revista Eletrônica de Ciências Sociais, Juiz de Fora, n. 34 (2021). DOI: https://doi.org/10.34019/1981-2140.2021.35109

Através de uma etnografia inovadora e crítica, a antropóloga brasileira Rosana Castro analisa e questiona a produção farmacêutica contemporânea focando especificamente na experimentação de medicamentos em seres humanos no Brasil. O livro chamado "Economias políticas da doença e da saúde: uma etnografia da experimentação farmacêutica" descreve alguns dos procedimentos, práticas, relações e atores envolvidos no ensaio clínico randomizado internacional duplo-cego controlado –

doravante, o ECR2. O método ECR, segundo explica Castro, é o mais utilizado pela indústria farmacêutica para produzir medicamentos, o preferido pela biomedicina e é o mais aceito pelas agências regulatórias de cada país. A análise é feita através de uma escrita que concilia termos próprios da farmacologia para organizar dados do trabalho de campo, conseguindo fazer uma crítica localizada à produção farmacêutica internacional a partir da explicitação das diferenças nacionais, populacionais, raciais e econômicas que compõem a experimentação, em conformidade com dinâmicas globais, neocoloniais e neoliberais.

O livro é fruto da tese de doutorado, realizada na Universidade de Brasília e premiada pela Associação Nacional de Pós-Graduação e Pesquisa em Ciências Sociais (ANPOCS) no ano de 2019. A autora tem uma interessante trajetória de pesquisa como também profissional, que segundo ela, foram elementos fundamentais para a construção do objeto de pesquisa da tese.

Em primeiro lugar, cabe destacar o interesse pelo tema da produção de medicamentos desde a graduação, quando pesquisou o misoprostol3. Isso lhe permitiu questionar a produção de diferentes efeitos dos medicamentos, como por exemplo, "terapêutico", "adverso", "legal", "proibido"; assim como a regulamentação dos medicamentos, tema que abriu sua pesquisa de mestrado. Nessa oportunidade, dedicou-se à regulamentação de substâncias dedicadas ao tratamento da obesidade, chegando mais perto da vigilância sanitária e da experimentação de medicamentos em seres humanos. Ali conseguiu ver que a experimentação de um medicamento é produto de um complexo processo em que participam diversos atores e, dentre eles, a vigilância sanitária acionada pelo Estado é fundamental. É interessante ver que não só a trajetória acadêmica e de pesquisa constituem a riqueza da produção intelectual da autora. Entre a passagem da graduação ao mestrado, Rosana Castro trabalhou no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências Humanas da Universidade de Brasília. Após o mestrado, ingressou no Ministério de Saúde, no Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), na área de Bioética e Ética em Pesquisa. Essas duas experiências laborais foram fundamentais, segundo Castro (2018), já que deram ferramentas para entender o campo, fazer questões e chegar ao objeto da pesquisa de doutorado.

O método ECR é considerado "padrão-ouro" no mundo para a produção de evidências científicas sobre o uso de medicamentos. Assim, além de entrevistas com profissionais que trabalham em eventos públicos da área, fez trabalho de campo em um centro de pesquisa privado que conduz experimentos com fármacos, chamado ficticiamente de Cronicenter. A experimentação farmacêutica não é olhada por Castro como um método isolado, senão que entende o ECR como um produto de relações de diferentes atores em escala nacional e internacional ao redor de um experimento. Assim, Castro mostra as etapas do experimento e os diferentes atores envolvidos nele, tais como a indústria farmacêutica, as Clinical Research Organizations (CROs) - empresas mediadoras entre indústria farmacêutica e centros de pesquisas -, centros de pesquisa clínicas locais, agências reguladoras do Estado e sujeitos (doentes) que participam de pesquisas. Para pensar esses processos, Rosana Castro cunha a categoria economias políticas da doença e da saúde como eixo central de todo o livro. Essa categoria faz referência às

> Relações nas quais, por um lado, indústrias farmacêuticas multinacionais e o estado brasileiro especulam, negociam e capitalizam no mercado global da pesquisa clínica sobre sua própria população, caracterizada em termos de sua classificação racial e étnica, seus indicadores epidemiológicos e seu precarizado acesso a tecnologias e serviços de saúde gratuitos e de qualidade (CASTRO, 2020, p. 31).

Essas caracterizações da população, conforme mostra Castro no livro, vêm sendo elementos mobilizados por atores tais como parlamentares, gestores nacionais de políticas de saúde e de ética em pesquisa, que promovem a atração de investimentos internacionais para o país e diversificam a oferta de serviços e tecnologias de saúde, por meio da disponibilização de sujeitos adoecidos para os experimentos.

O empreendimento etnográfico que constrói para mostrar como funcionam as chamadas economias políticas da doença e da saúde é uma mistura entre conceitos da farmacologia e a etnografia, nomeado por Castro de farmacografia. Tal como se propõe, a farmacografia se baseia em fazer um exercício político pelo qual, através da escrita, apropria-se da linguagem da ciência biomédica. Para a antropóloga esse exercício tem o objetivo de, por um lado não deixar só com os cientistas temas que nos são tão caros como é a saúde e, por outro usar os conceitos da farmacologia para mostrar como a produção de medicamentos está associada à violência colonial racista que, logo de um processo de purificação, acaba sendo nomeado como uma descoberta de tratamentos médicos. Dessa maneira, a farmacografia é definida como uma performance textual, não de acordo epistêmico, senão de traição, já que consegue propor uma análise crítica a partir de categorias êmicas.

O livro está composto por três partes principais que dizem a respeito à farmacografia e que são movimentos onde a autora vai costurando conceitos da farmacologia com a etnografia: Princípio ativo, Farmacocinética e Farmacodinámica. A primeira parte chamada Princípio ativo, trata da construção do objeto de pesquisa antropológico e à contextualização da constituição do ECR como "padrão-ouro" na produção de evidências científicas sobre medicamentos.

Já na segunda parte intitulada Farmacocinética, a autora se dedica a explicar como os ECRs chegam na América Latina, e mais especificamente ao Brasil, até conseguir começar a ser testado em seres humanos. Na farmacologia, farmacocinética é usado para se referir aos processos pelos quais os fármacos são administrados, os tecidos e órgãos pelos quais se relacionam, até ser expulsados do organismo humano; esse processo também faz referência aos efeitos que o próprio corpo humano gera no fármaco. As etapas da farmacocinética são absorção, distribuição, metabolismo e excreção; essas etapas pelas quais um medicamento passa pelo corpo foi usado por Castro para pensar, em termos políticos e econômicos, a relação entre os laboratórios farmacêuticos, as CROs, órgãos governamentais, centro de pesquisa e, finalmente, os sujeitos nos quais são experimentados os medicamentos.

Na etapa da absorção, o medicamento não é lançado ao mercado livremente para ser experimentado. Muito pelo contrário, o livro mostra como é trabalhoso começar um experimento já que as

empresas farmacêuticas precisam estimar se vão conseguir recrutar pacientes para testar, o tempo que o processo vai levar e que as agências regulamentares dos países não impossibilitem a experimentação. Nesse sentido, América Latina se converteu em um alvo da experimentação por ter, em termos farmacológicos, sujeitos biodisponíveis. Mas, para Castro, os sujeitos na América Latina são "vendidos" como [mor]biodisponivéis, morbio- faz referência à população doente na região que é vista como rapidamente acessível –disponível. A autora afirma:

> Nesse sentido, se para a farmacologia a noção de biodisponibilidade "é um termo usado para descrever a porcentagem na qual uma dose do fármaco chega ao seu local de ação, ou a um líquido biológico a partir do qual o fármaco chegou ao seu local de ação" (Buxton, 2010, p.3), entendo a morbiodisponibilidade como um termo que designa os processos especulativos por meio dos quais CROs e laboratórios farmacêuticos caracterizam as populações latinoamericanas por seu perfil epidemiológico – relacionado, portanto, às taxas de morbidade dos países da região – e pela previsão de que tais sujeitos doentes seriam facilmente inseridos em estudos clínicos (CASTRO, 2020, p.138).

Ainda dentro da morbiodisponibilidade, há outro ponto fundamental na seleção do Brasil como um país competente para fazer os estudos, a saber: a representatividade de escala global no que diz respeito às classificações populacionais internacionais em termos raciais. Assim, para a indústria farmacêutica, o Brasil se converte em uma espécie de laboratório ao ter sujeitos com as doenças que mais incidem dependendo dessas classificações raciais. Isso traz como consequência que o processo seja mais barato e mais fácil para o mercado farmacêutico, já que, por um lado, não é necessário fazer experimentos em diferentes países e, por outro, permite que as indústrias tenham que lidar com a burocracia da regulação da pesquisa em um país só. Para Castro, os interlocutores mobilizam positivamente e estrategicamente a miscigenização por considerar que o Brasil contém uma diversidade de grupos raciais, entendendo a sociedade como uma população mestiça e por outro, essa variedade de grupos interessa ao mercado olhando ao Brasil como um "simulacro das populações humanas e de suas respectivas doenças" (CASTRO, 2020, p. 143).

A autora do livro se pergunta, por que as pessoas no Brasil participam dos experimentos? A pesquisa desenvolvida mostra as complexidades das relações que envolvem a experimentação farmacêutica. Os ECR acabam sendo mobilizados como tratamentos de saúde a partir do tipo de relação que os pacientes têm com o sistema de saúde. Por um lado, se reconhece a demora na atenção dos serviços de saúde pública e, por outro, pela relação médico-paciente.

Dessa maneira, Castro analisa etnograficamente o processo de absorção dos fármacos no Brasil, onde acontecem conversões em que os problemas das pessoas acabam sendo capitalizados pela indústria farmacêutica. As doenças passam a ser áreas terapêuticas de testagem de medicamentos, os sujeitos doentes passam a ser pacientes de pesquisa, a situação de precariedade do acesso a bens e serviços do sistema público de saúde é visto como uma oportunidade para que as pessoas com doenças consigam aderir à participação na pesquisa e em muitos casos é uma recomendação clínica. Isto caracteriza a população como morbiodisponível, sendo um exemplo das inversões que a autora identifica criticando essas capitalizações que, por momentos, aparentam ser positivas e favoráveis às pessoas doentes.

E por último, a terceira parte chamada Farmacodinâmica trabalha a experimentação propriamente dita em seres humanos. É uma sessão rica em anotações do diário de campo já que se trata do trabalho de campo mais intenso que a autora fez num centro de pesquisa privado no Brasil, o Cronicenter. Ali, mostra como, uma vez que a pesquisa clínica foi aprovada pelo Sistema CEP-Conep, selecionam pessoas com doenças, que na maioria das vezes nunca foram tratadas, para logo fazer a experimentação propriamente dita. Tanto o capítulo primeiro como essa terceira parte do livro, são muito pedagógicos em relação ao processo feito pela pesquisadora para construir o objeto e ingressar em campo. Em primeira instância, tentou ingressar em dois hospitais públicos para fazer pesquisa de campo sem êxito já que, entre outras coisas, o projeto não foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital. Mas, esse caminho a fez chegar ao Cronicenter, indicação feita pelos próprios médicos ao reconhecer o lugar como um centro destacado nesse tipo de pesquisa.

Uma vez que o projeto foi aprovado pelo comitê de ética e aceito nesse centro de pesquisa privado, Rosana Castro descreve as primeiras impressões ao entrar no Cronicenter e as estratégias elaboradas por ela para conseguir ir adentrando cada vez mais na experimentação farmacêutica. É de se destacar a estratégia da escrita para não revelar a localização do centro, nem os nomes dos pesquisadores, das pessoas que participaram da experimentação e as doenças que faziam com que eles comparecessem a esse lugar. Isso mostra como há dados que são delicados em termos éticos, mas cujo ocultamento não prejudica a etnografia. Através do uso de caixas pretas para não mostrar as doenças, nomes artificiais e descrições alteradas do espaço físico, Castro cria imagens pelas quais o/a leitor/a imagina os espaços, as cenas, os ritmos e as pessoas. Por exemplo, em algumas observações de consultas com médicos-pesquisadores e pacientes, o fato de registrar só o barulho da caneta ou das folhas5, o leitor pode imaginar a relação entre o médico-pesquisador e o paciente no centro de pesquisa. Assim, fica mais explícita a complexidade das relações que compõem a experimentação e o lugar de produção que pode caber a cada ator envolvido.

O objetivo da autora com essa etnografia é instigar e inspirar a pesquisar a biomedicina e produz esse "efeito", sobretudo para os leitores familiarizados com o campo da saúde ou da ciência. O livro está estruturado e escrito de tal forma que o leitor fica capturado pelas descrições e insights que a autora vai trabalhando, assim como também a análise detalhada da produção farmacêutica contemporânea através de uma crítica política refinada que evidencia dispositivos coloniais e racistas no processo analisado.

Para concluir, é pertinente ressaltar que o livro é uma etnografia que demonstra a vida como um objeto de mercadoria nas economias políticas atuais. A partir do diálogo com obras de Michel Foucault, Microfísica do poder e Em defesa da Sociedade; e Nikolas Rose A política da própria vida, Rosana Castro conclui que os modos de capitalização de doença de algumas pessoas, na sua grande maioria negras e sem acesso a

bens e serviços de saúde, permite a produção de tecnologias de melhoramento das condições de vida de outras. Ambas as lógicas apontam para uma interdependência entre biopolíticas e necropolíticas contemporâneas, que dizem muito a respeito da dinâmica internacional da indústria farmacêutica.

Referências:

CASTRO, Rosana. Precariedades oportunas, terapias insulares. Economias políticas da doença e da saúde na experimentação farmacêutica. Tese de doutorado em Antropologia Social. Universidade de Brasília, Brasília. 2018. Disponível em: https://repositorio.unb.br/handle/10482/34204?locale=fr. Acesso em: 15 de janeiro de 2021.

CASTRO, Rosana. Economias políticas da doença e da saúde: uma etnografia da experimentação farmacêutica. 1 Ed.. –São Paulo: Hucitec, 2020.

Ferramentas Úteis

Good Clinical Trials *(Guidance for Good Randomized Clinical Trials)*
The Good Clinical Trials Collaborative
https://www.goodtrials.org/the-guidance/guidance-overview/
Traduzido por *Salud y Fármacos*, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tagss: integridade da ciência, medicina baseada em evidências, qualidade dos ensaios clínicos, metodologia dos ensaios clínicos, pesquisa clínica.

A organização sem fins lucrativos Good Clinical Trials Collaborative, criada em 2020, visa desenvolver e promover novas diretrizes para facilitar a introdução de melhorias em ensaios clínicos randomizados, em todo o mundo. É liderado pelo professor Sir Martin Landray, co-arquiteto do teste COVID-19 RECOVERY, e é apoiado pelo The Wellcome Trust e pela Fundação Bill & Melinda Gates.
Guiado pela convicção de que bons cuidados de saúde são baseados em evidências confiáveis que produzem ensaios clínicos de qualidade, o objetivo da Colaboração é facilitar ensaios clínicos randomizados de qualidade usando novas diretrizes que estabeleçam como ponto de partida uma referência internacional em termos de rigor científico, integridade ética, eficiência e qualidade.

A nova diretriz foi desenvolvida em colaboração com um grupo multidisciplinar e diversificado de indivíduos e organizações que compartilham o compromisso de ajudar a acelerar a melhoria dos serviços de saúde, em todo o mundo. O guia, que descreve os cinco princípios básicos de bons ensaios clínicos randomizados, destina-se a apoiar todas as partes envolvidas em ensaios clínicos randomizados de todos os tipos de intervenções de saúde, em todos os cenários.

O guia está disponível neste link https://www.goodtrials.org/wp-content/uploads/2022/09/GCTC-guidance-Spanish.pdf

Observatório Plataforma Brasil da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONEP
https://observatoriopb.cienciasus.gov.br/

Palavras-chave: CONEP, Ética em pesquisa, Plataforma Brasil, Observatório.

O que é o Observatório Plataforma Brasil?
O projeto "Observatório de Pesquisas Científicas com Seres Humanos Registradas na Plataforma Brasil" (OPB) tem por objetivo utilizar dados de pesquisas registradas na Plataforma Brasil, que são analisados, de forma agregada e estruturada, para apoiar a adoção de políticas públicas e a tomada de decisão estratégica com foco nas necessidades de saúde da população brasileira. Nesse sentido, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), gestora da Plataforma, gera conhecimento a partir de dados que só ela dispõe para apoiar o aperfeiçoamento e o financiamento de políticas públicas. Por isso, o OPB é projeto inovador ao coletar, analisar dados públicos da Plataforma Brasil e publicizá-los, visando o aprimoramento de políticas públicas nas áreas de saúde e tecnologias relacionadas.

Objetivos do Observatório
Consolidar e analisar dados de pesquisas científicas inseridas na plataforma Brasil, a fim de conhecer e divulgar o cenário de pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil e apoiar a gestão para a tomada de decisão no campo de políticas públicas de saúde e de desenvolvimento científico-tecnológico.
.
Indicadores
- Mineração de dados de protocolos aprovados pela Conep sobre Covid-19;
- Elaboração e publicação do boletim Ética em Pesquisa – Especial - Covid-19;
- Alimentação do site da Conep com o boletim publicado;
- Elaboração de manuscritos para publicação em revistas científicas e resumos para congressos sobre os dados levantados e analisados;
- Elaboração de informações para alimentar o site do OPB;
- Publicização das atividades nas redes sociais Ética em Pesquisa, perfil oficial da Conep.

Identificação e gestão de ensaios clínicos problemáticos:
Uma ferramenta para avaliar a integridade da investigação ao sintetizar as evidências

(Identifying and managing problematic trials: A research integrity assessment tool for randomized controlled trials in evidence synthesis)

S. Weibel, M. Popp, S. Reis 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(1)*

Tags: avaliação da integridade da pesquisa, risco de viés, ensaios clínicos problemáticos, má conduta científica, integridade da ciência, medicina baseada em evidências.

Resumo

Os resultados das sínteses de evidências dependem se os estudos incluídos aderiram à boa prática clínica e se os resultados não são falsos ou fabricados. Estudos problemáticos por má conduta científica, prática de pesquisa questionável ou erro honesto podem distorcer os resultados das sínteses de evidências.

Os autores que sintetizam evidências precisam de ferramentas transparentes para identificar e gerenciar estudos problemáticos e evitar resultados enganosos. Como o autor Cochrane, da síntese de evidências de estudos usando ivermectina para covid-19, temos identificado muitos estudos problemáticos em termos de integridade de pesquisa e conformidade regulatória. Por meio de uma discussão iterativa, desenvolvemos uma ferramenta para avaliar a Research Integrity Assessment (RIA) de ensaios clínicos randomizados e controlados.

Neste artigo, justificamos a aplicação da ferramenta RIA para este estudo de caso, com a qual são avaliados seis critérios: retração do estudo, registro prospectivo do ensaio clínico, aprovação ética adequada, grupo de autores, credibilidade dos métodos (ex. randomização) e plausibilidade dos resultados. A ferramenta foi utilizada na revisão Cochrane, durante a triagem, para verificar a elegibilidade dos estudos. Estudos problemáticos foram excluídos e aqueles com questões abertas foram deixados de lado até serem esclarecidos. Dois autores tomaram decisões independentemente sobre os critérios do RIA e relataram de forma transparente. Na primeira atualização da revisão com essa ferramenta, mais de 40% dos estudos foram excluídos.

É uma ferramenta complementar antes de avaliar o "risco de viés" para garantir a integridade e autenticidade dos estudos. Permite padronizar uma abordagem que identifica e gerencia estudos problemáticos.

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

Globalização e Ensaios Clínicos

Comissário da FDA fala sobre suas prioridades

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)

Tags: Califf, desinformação vacinas covid, aprovação acelerada, ensaios clínicos fora dos EUA, recrutar participantes nos EUA, ensaios clínicos oncológicos.

No início de janeiro, a reunião do JP Morgan aconteceu em San Francisco, Califórnia. Endpoints [1] relata que o Comissário da FDA, Robert Califf, se dirigiu ao público e delineou suas prioridades: investigar a desinformação sobre vacinas, acelerar as reformas de aprovação e a globalização dos ensaios clínicos. Em relação à desinformação sobre vacinas, Califf disse que 10% da população dos EUA acredita erroneamente que essas vacinas têm chips para monitorá-las.

De acordo com Califf, a nova lei de gastos permitirá que o FDA ajude melhor os patrocinadores de novos medicamentos a verificar ou refutar os benefícios das aprovações aceleradas. Sua mensagem para as empresas biofarmacêuticas foi que quanto mais cedo elas considerarem iniciar testes confirmatórios para suas aprovações aceleradas, "melhor para elas".

As novas taxas de usuário permitirão a contratação de mais funcionários e o centro responsável por produtos biológicos poderá abordar terapias celulares e gênicas melhor do que nunca. Espera-se que este centro possa trabalhar com as empresas durante as fases iniciais do desenvolvimento destes produtos.

Ele advertiu as empresas a não esconder informações e que, embora seja a favor da globalização dos ensaios clínicos, há muito desconforto na unidade de oncologia porque para economizar as empresas só recrutam em países de baixa renda, e os resultados desses ensaios podem não ser aplicáveis á população americana. “Não é bom para nossa economia ou nossa segurança nacional”, disse Califf.

Endpoints [1] também relata que em novembro de 2022, Califf e Pazdur, chefe da unidade de oncologia do FDA, discutiram o assunto em outro evento em Washington, DC, e Pazdur comentou que as empresas, às vezes, fazem testes fora dos EUA por causa dos custos, o que "pode ser razoável", mas "um dos meus problemas" surge quando as empresas usam ensaios conduzidos em um único país, onde podem testar o produto experimental contra uma terapia inferior, algo que seria antiético nos EUA "e precisamos garantir que os pacientes não sejam considerados como mercadorias”, acrescentou Pazdur.

O comissário lamentou a publicidade dirigida ao consumidor, mas admitiu que não poderia mudar isso.

Quanto à relação entre a FDA e a Biogen e seu impacto na aprovação do lecanemab, Califf disse durante uma entrevista com Stat, relatada por Zachary Brennan [1], que continua a

apoiar Billy Dunn, chefe do escritório de neurociência da FDA e outros que estiveram no centro da controvérsia com a Biogen. Embora ele não tenha comentado por que o lecanemab não passou por uma revisão do comitê consultivo antes de sua aprovação acelerada, ele também disse para ficar atento porque o lecanemab pode receber aprovação regular ainda este ano.

Fonte Original

1. Brennan, Zachary. FDA commissioner calls for more onshoring of clinical trials Endpoints, 10 de enero de 2023 https://endpts.com/fda-commissioner-calls-for-more-onshoring-of-clinical-trials/

Ensaios Clínicos, Ética e Integridade da Ciência

Indicadores de práticas de pesquisas questionáveis foram detectados em 163.129 estudos randomizados

(Indicators of questionable research practices were identified in 163,129 randomized controlled trials).

J.A. Damen, P. Heus, H.J. Lamberink, et al

J Clin Epidemiol. 2022;154:23-32. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.11.020.

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435622003079 (acesso gratuito em inglês)

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

Tags: integridade da ciência, medicina baseada em evidências, ECR, critérios de valoração, viés de pesquisa, CONSORT.

Resumo

Objetivos: Explorar a presença de indicadores das seguintes práticas de pesquisa questionáveis em ensaios clínicos randomizados (ECR): (1) risco de viés em quatro domínios (geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, ocultação de participantes e pessoal e ocultação de avaliação de resultados) ; (2) mudanças nas medidas de resultados primários que foram mencionadas nos registros de inscrição no estudo (indicador substituto de viés na seleção dos dados sendo relatados); (3) relação entre o tamanho da amostra alcançado e o esperado; e (4) discrepância estatística.

Desenho e configuração do estudo: Os textos completos de todos os ECR em humanos publicados no PubMed, durante o período de 1996-2017, foram automaticamente identificados e os dados coletados automaticamente. Indicadores de possíveis práticas de pesquisa questionáveis incluíam características específicas do autor, da publicação e da revista. Modelos de regressão beta, logística e linear foram usados para identificar associações entre esses indicadores potenciais e as práticas de pesquisa questionáveis.

Resultados: Foram incluídas 163.129 publicações de ECR. A probabilidade média de viés avaliada usando o software Robot Reviewer variou de 43% a 63% para os quatro domínios de risco de viés. As variáveis que foram consistentemente associadas a um menor risco de práticas de pesquisa questionáveis foram: ano mais recente de publicação, ensaio clínico registrado, menção à lista de verificação dos Padrões Consolidados de Relato de Ensaios e periódico com maior fator de impacto.

Conclusões: Esta análise abrangente oferece uma visão geral dos indicadores de práticas de pesquisa questionáveis. Os pesquisadores devem estar cientes de que certas características da equipe de autores e da publicação estão associadas a um maior risco de práticas de pesquisa questionáveis.

Principais descobertas

• Em uma amostra de 163.129 publicações de estudos randomizados, descobrimos que o ano de publicação mais recente em que o estudo foi registrado, a menção da lista de verificação dos Consolidated Standards of Reporting Trials e o fator de impacto da revista fossem maiores, estavam consistentemente associados a um menor risco de práticas de pesquisa questionáveis.

O que acrescenta ao que já era conhecido?

• Validamos associações previamente identificadas entre indicadores e práticas de pesquisa questionáveis e exploramos novos indicadores.

Que implicações tem?

• Nossos resultados podem informar estratégias futuras para identificar os estudos randomizados com alto risco de terem usado práticas de pesquisa questionáveis.

O que deve mudar agora?

• Editores, revisores e leitores devem estar cientes de que certas características da equipe de autoria, revista e publicação podem estar associadas a práticas de pesquisa questionáveis.

Como fazer um tratamento experimental menos arriscado *(How to make experimental treatment less of a gamble)*

Alison Bateman-House

The New York Times, Oct. 14, 2022

https://www.nytimes.com/2022/10/14/opinion/experimental-treatment.html

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

Tagss: participação em ensaios clínicos, ECA, esclerose lateral amiotrófica, ELA, tratamento experimental, FDA, autorizações de comercialização, medicamentos inseguros, recolhimento de produtos inseguros, Makena, medicina baseada em evidências.

Diante de uma doença incurável, muitos estão dispostos a tentar qualquer coisa que possa ajudar. Isso é especialmente verdadeiro quando uma doença altera profundamente seu estilo de vida,

como ocorre com a paralisia ou perda de memória, ou se pode levar à morte prematura.

As pessoas com esses prognósticos podem estar mais dispostas do que outras a tentar tratamentos experimentais, mesmo sem dados sólidos para mostrar que são seguros ou que podem funcionar. Nos últimos anos, pacientes e grupos de defesa dos pacientes pressionaram por um acesso mais rápido aos ensaios clínicos. Em resposta, o FDA estabeleceu programas que aceleram o acesso a novos produtos médicos para doenças graves que carecem de tratamentos eficazes.

A FDA aprovou recentemente um tratamento para a esclerose lateral amiotrófica (ELA) [1], um distúrbio neurológico mortal, apesar das dúvidas sobre se a droga, chamada Relyvrio, irá prolongar a vida dos pacientes ou retardar a progressão de sua doença. Como o medicamento parece seguro, a agência argumentou que "neste caso, dada a natureza grave e ameaçadora da vida da ELA e a alta necessidade não atendida, esse nível de incerteza é aceitável" [2]. Se os testes confirmatórios em andamento mostrarem resultados ruins, a FDA poderia retirar a aprovação do medicamento.

Isso faz lembrar a controversa aprovação da FDA do medicamento Aduhelm para Alzheimer em 2021 [3], por meio de um de seus programas para acelerar o acesso a novos tratamentos chamado de aprovação acelerada. Um comitê consultivo da agência determinou que não haviam evidências fortes de que o medicamento funcionasse, mas o FDA deu sinal verde de qualquer maneira para o deleite de alguns pacientes e grupos de defesa [4].

Como um bioeticista (não remunerado) que aconselha grupos de defesa de pacientes e empresas farmacêuticas, incluindo Amylyx e Biogen que são os fabricantes dos dois medicamentos mencionados, sobre questões relacionadas ao acesso a tratamentos experimentais fora dos ensaios clínicos, é possível entender a pressão a que as empresas e os órgãos reguladores como o FDA são submetidos, bem como a angústia sentida pelos pacientes que precisam de tratamento.

Ainda assim, estou profundamente preocupado com o que vejo como uma tendência: priorizar o acesso a produtos médicos não comprovados em vez de reunir evidências de que funcionam com segurança.

Se essa tendência continuar, as pessoas poderão usar e pagar cada vez mais por produtos médicos ineficazes e possivelmente inseguros. Na pior das hipóteses, poderia representar um retorno a uma era de danos relacionados às drogas causados por uma regulamentação insuficiente.

Determinar se um produto médico é seguro e eficaz envolve fazer um julgamento científico e de valor. Os dados coletados durante os ensaios clínicos fornecem informações sobre o impacto de um produto no corpo humano e a condição que se destina a tratar. Contudo, julgamento e discernimento são necessários para decidir se o medicamento é seguro ou eficaz o suficiente para valer a pena, devido aos seus possíveis efeitos colaterais.

Não há um único indicador de que um novo produto médico mereça a aprovação do FDA. As partes interessadas têm opiniões diferentes sobre quais evidências são suficientes. Alguns consideram essenciais os resultados estatisticamente significativos em ensaios clínicos randomizados, enquanto outros valorizam mais os depoimentos dos pacientes. O FDA é desafiado a tomar uma decisão para todo o país em meio a essas opiniões divergentes.

As aprovações do FDA para Relyvrio e Aduhelm foram baseadas em fatores específicos para essas drogas e seus usos. Porem, ambos os casos revelaram que a falta de dados claros sobre sua eficácia não impediu alguns pacientes de querer uma chance de experimentar esses medicamentos.

É possível o argumento, em um nível emocional, de que quando se trata de seu corpo e sua vida você deve ser capaz de correr qualquer risco que quiser. Há também outro argumento convincente de que em determinadas situações, seja uma pandemia que afeta milhões de pessoas ou uma doença rara e devastadora, deveria haver um nível mais baixo para a apresentação de evidências e uma maior disposição para permitir que as pessoas assumam riscos. A ideia de que você nem sempre precisa ter certeza absoluta sobre a segurança ou eficácia de um produto foi destacada quando o FDA concedeu autorização de uso emergencial para vacinas e terapias para a Covid-19 (que já tinham fortes evidências de que funcionavam bem e eram seguras). Essa flexibilidade regulatória pode aliviar uma crise, mas seu uso deve ser excepcional.

A medicina baseada em evidências requer um sistema rigoroso para avaliar os produtos médicos. Mesmo em momentos de crise como a pandemia, quando o acesso é acelerado, todo o esforço deve ser feito para que os produtos que entram rapidamente no mercado continuem sendo estudados.

Quando um medicamento recebe aprovação acelerada do FDA, o fabricante deve continuar a coletar dados sobre sua segurança e eficácia. Se os dados confirmatórios não forem convincentes, o produto pode perder sua aprovação. Mas isso nem sempre acontece. Um relatório de 2022 do Gabinete do Inspetor Geral do Departamento de Saúde e Serviços Humanos descobriu que as aprovações aceleradas, que começaram em 1992, aumentaram significativamente nos últimos anos e com mais de um terço desses pedidos de medicamentos ainda com ensaios confirmatórios incompletos [5].

Mesmo que os dados mostrem que um produto não é seguro ou eficaz, o FDA não pode removê-lo rapidamente do mercado. Por exemplo, o produto de prevenção de parto prematuro Makena recebeu aprovação acelerada em 2011. Em outubro de 2020, o FDA propôs retirá-lo porque o estudo de acompanhamento não pôde verificar sua eficácia [6]. No entanto, a droga continua a ser vendida nos EUA e a agência se reunirá em breve para discuti-la.

Fica bem claro que se precisa de um melhor processo.
Um projeto de lei apresentado na Câmara dos Representantes em março, a Lei de Integridade da Aprovação Acelerada, constitui um grande passo para resolver essas deficiências e para preservar os benefícios da aprovação acelerada [7]. O projeto de lei exigiria que as empresas farmacêuticas chegassem a um acordo com o FDA sobre como os estudos de acompanhamento serão

conduzidos, antes de conceder uma aprovação acelerada. Isso exigiria atualizações mais frequentes dos estudos de acompanhamento. A aprovação acelerada expiraria, automaticamente, um ano após o prazo acordado para estudos adicionais e aceleraria o processo de remoção de produtos ineficazes do mercado.

Mais reformas podem ser necessárias, mas adicionar esse tipo de rigor ajudará bastante a tornar médicos, pacientes e seguradoras mais confiantes no sistema e nos tratamentos que aprovam.

É improvável que diminua o desejo dos pacientes de recorrer a tratamentos médicos não comprovados quando sofrem de doenças angustiantes. No entanto, o acesso à custa da coleta de dados essenciais não é uma vitória para os pacientes. A aprovação acelerada é um modelo razoável, mas até agora as salvaguardas foram em grande parte teóricas. Somente com mudanças a promessa deste programa pode ser verdadeiramente cumprida.

Referências

1. Pam Belluck. F.D.A. Approves A.L.S. Treatment Despite Questions About Effectiveness. NYT, 29 de septiembre de 2022 https://www.nytimes.com/2022/09/29/health/als-treatment-relyvrio.html
2. FDA. Center For Drug Evaluation And Research Application Number: 216660Orig1s000 SUMMARY REVIEW 29 de septiembre de 2022 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/216660Orig1s000SumR.pdf
3. Aaron S. Kesselheim, Jerry AvornThe F.D.A. Has Reached a New Low. NYT, 15 de junio de 2021 https://www.nytimes.com/2021/06/15/opinion/alzheimers-drug-aducanumab-fda.html
4. Andrew Joseph. Q&A: The CEO of the Alzheimer's Association on the approval of Aduhelm — and why critics should stop dwelling on the decision. Statnews 16 de junio de 2021 https://www.statnews.com/2021/06/16/qa-ceo-alzheimers-association-on-aduhelm/
5. DHHS. Delays in Confirmatory Trials for Drug Applications Granted FDA's Accelerated Approval Raise Concerns. Septiembre 2022. https://oig.hhs.gov/oei/reports/OEI-01-21-00401.pdf
6. Chang CY, Nguyen CP, Wesley B, Guo J, Johnson LL, Joffe HV. Withdrawing Approval of Makena - A Proposal from the FDA Center for Drug Evaluation and Research. N Engl J Med. 2020 Dec 10;383(24):e131. doi: 10.1056/NEJMp2031055. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33140923.
7. Pallone. https://energycommerce.house.gov/newsroom/press-releases/pallone-introduces-bill-to-improve-fda-s-accelerated-approval-program

Restauração dos dados de mortalidade no ensaio FOURIER sobre resultados cardiovasculares de evolocumab em pacientes com doenças cardiovasculares: uma reanálise baseada em informações mantidas por agências reguladoras

(Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data)

J. Erviti, J. Wright, K. Bassett et al

BMJ Open 2022;12:e060172. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060172 (acesso gratuito em inglês)
https://bmjopen.bmj.com/content/12/12/e060172
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: inibidor da PCSK9, reanálise de dados de ensaios clínicos, FOURIER, RIAT.

Objetivo. O ensaio FOURIER mostrou o benefício do inibidor da PCSK9 evolocumab frente ao placebo nos resultados cardiovasculares em pacientes com doenças cardiovasculares. No entanto, notamos algumas inconsistências entre a Informação do Relatório de Estudo Clínico (REC) e a publicação dos resultados primários do estudo, em 2017. Nosso objetivo era restaurar os dados de mortalidade do estudo FOURIER usando informações das narrativas sobre as mortes mencionadas no REC.

Métodos. Os dados de mortalidade da publicação dos resultados primários foram comparados com os do REC. Quando houve discrepância entre as fontes, um comitê independente realizou uma leitura cega e estabeleceu a causa da morte com base nas informações contidas nas narrativas do REC.

Resultados. Em 360/870 mortes (41,4%), a causa da morte julgada pelo comitê de eventos clínicos FOURIER diferia daquela declarada pelo investigador clínico local. Comparando as informações do REC com a publicação dos resultados primários, de 2017, encontramos 11 mortes a mais por infarto do miocárdio no grupo evolocumab (36 frente a 25) e 3 mortes a menos no grupo placebo (27 frente a 30, respectivamente).

No REC, o número de mortes por insuficiência cardíaca no grupo evolocumab foi quase o dobro do grupo placebo (31 versus 16).

Embora a analise original do ensaio não separou a avaliação de mortes cardíacas das mortes vasculares, após a reintegração, descobrimos que as mortes cardíacas foram numericamente, mas não significativamente, maiores no grupo que recebeu evolocumab (113) do que no grupo placebo (88; risco relativo [RR] 1,28; IC 95%: 0,97 a 1,69; p = 0,078), enquanto as mortes vasculares não cardíacas foram semelhantes em ambos os grupos (37 em cada um; RR 1,00, IC 95%: 0,63 a 1,58, p = 0,999).

O coeficiente de risco notificado para a mortalidade cardiovascular, na análise do estudo original, foi de 1,05 (IC 95%: 0,88 a 1,25). Após a reintegração, foi observado um aumento relativo maior (embora não significativo) da mortalidade cardiovascular no grupo tratado com evolocumab (RR 1,20, IC 95% 0,95 a 1,51, p = 0,13).

Conclusão. Após a reintegração no estudo FOURIER, as mortes de origem cardíaca foram numericamente maiores no grupo tratado com evolocumab do que no grupo placebo, sugerindo um possível dano cardíaco. O estudo foi concluído antes do tempo estabelecido e, naquele momento, foi observado um maior risco, não significativo, de mortalidade cardiovascular com o

evolocumab e que foi numericamente maior em nossa reintegração.

É necessário fazer um reestabelecimento completo dos dados do ensaio FOURIER. Enquanto isso, os clínicos devem ser céticos ao prescrever evolocumab para pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida.

Empresas de capital de risco investem em empresas de ensaios clínicos de medicamentos. Qual é o risco para os pacientes?
(Empresas de capital de riesgo invierten en el negocio de los ensayos clínicos ¿Cúal es el riesgo para los pacientes?
Rachana Pradhan
https://khn.org/news/article/empresas-de-capital-riesgo-invierten-en-el-negocio-de-los-ensayos-clinicos-de-medicamentos-cual-es-el-riesgo-para-los-pacientes/
Kaiser Health News, 2 de dezembro de 2022
Selecionado por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: empresas de ensaios clínicos, benefícios economicos dos ensaios clínicos, Headlands Research, terceirização de pesquisas clínicas, redes de centros de ensaios clínicos, Parexel.

Após do sucesso investindo nas áreas mais lucrativas da medicina, como centros cirúrgicos e consultórios dermatológicos, as empresas de capital de risco/investimento mergulharam agressivamente nos nichos mais ocultos da indústria. Elas estão investindo bilhões no negócio de ensaios clínicos de medicamentos.

Para incorporar um novo medicamento ao mercado, a FDA exige que as empresas farmacêuticas que fazam estudos extensivos para provar sua segurança e eficácia. Colocar um medicamento no mercado alguns meses antes e com menos gastos do que o normal pode se traduzir em lucros de milhões de dólares para o fabricante.

Assim, uma startup apoiada por capital privado como a Headlands Research viu uma oportunidade de criar uma rede de centros clínicos eficientes para realizar, mais rapidamente, esse trabalho científico crucial. E é por isso que Moderna, Pfizer, Biogen e outros figurões da indústria farmacêutica a contrataram, mesmo sendo uma investidora relativamente nova na área e formada, em 2018, pela gigante de investimentos KKR.

Em julho de 2020, Headlands anunciou que havia conquistado contratos cobiçados para conduzir ensaios clínicos para vacinas de Covid-19 que incluiriam AstraZeneca, Johnson & Johnson, Moderna e Pfizer.

Ao comercializar seus serviços, a Headlands descreveu sua missão como tendo um "impacto profundo" em ensaios clínicos que incluiria o aumento da participação de minorias raciais e étnicas que há muito são sub-representadas nesse tipo de pesquisa.

“Estamos entusiasmados”, disse Mark Blumling, CEO da empresa, em um comunicado, “por levar o teste da covid-19 às populações etnicamente diversas representadas em nossos centros”. Blumling, um veterano da indústria farmacêutica com experiência em capital privado e de risco, disse à KHN que a KKR o apoiou na fundação da empresa, que cresceu comprando locais de teste ja estabelecidos e abrindo outros novos.

Recrutar e inscrever pacientes são freqüentemente a parte mais limitante e cara dos ensaios, de acordo com Marcella Alsan, PhD, professora de políticas públicas da Harvard Kennedy School e especialista em diversidade de ensaios clínicos, que custam em média 19 milhões de dólares para novos medicamentos, segundo pesquisadores da Universidade Johns Hopkins [1]. Os ensaios clínicos para obter a aprovação da FDA normalmente representam uma pequena proporção dos custos totais de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, sugere o estudo.

Antes da chegada da covid, Headlands adquiriu centros em McAllen e Houston, no Texas, na área metropolitana de Atlanta e Lake Charles, Louisiana, argumentando que esses locais ajudariam a impulsionar o recrutamento de diversos pacientes, uma prioridade urgente durante a pandemia e no estudo de vacinas para prevenir uma doença que matou desproporcionalmente afro-americanos, hispânicos e nativos americanos.

Os centros de Headlands também conduziram estudos clínicos sobre tratamentos para combater a diabetes tipo 2, depressão pós-parto, asma, doença hepática, enxaqueca e endometriose, entre outras coisas, de acordo com uma revisão dos arquivos do site e do site federal ClinicalTrials.gov. Contudo, depois de dois anos, algumas das promessas sedutoras da Headlands desapareceram.

Em setembro, a Headlands fechou seus escritórios em Houston - uma das maiores áreas metropolitanas do país e lar de grandes centros médicos e universidades de pesquisa - e Lake Charles, uma mudança que Blumling culpou por problemas em encontrar "pessoal experiente e altamente qualificado" para realizar o complexo e especializado trabalho de pesquisa clínica. O centro de McAllen não está aceitando novas investigações, já que Headlands mudou suas operações para outro centro, no sul do Texas, que começou junto com a Pfizer.

Que repercussão tiveram esses centros? Blumling se recusou a detalhar se as metas de inscrição nos testes de vacinas contra a covid foram atingidas, inclusive por raça e etnia, citando confidencialidade. Ele observou que, para qualquer estudo, os dados são agregados em todos os centros e a empresa farmacêutica patrocinadora é a única entidade que viu os dados de cada centro, após o término do estudo.

A fragmentação do setor de ensaios clínicos tornou-a um dos principais alvos do capital de risco que muitas vezes consolida mercados por meio de fusões de empresas. Mas o histórico de Headlands mostra os riscos potenciais de tentar combinar centros independentes e reduzir a eficiência de estudos que afetarão a saúde de milhões de pessoas.

Yashaswini Singh, economista de saúde da Johns Hopkins que estudou as aquisições de práticas médicas por esse tipo de empresa, disse que a consolidação pode ter desvantagens. Singh e seus colegas publicaram um estudo, em setembro, analisando aquisições em dermatologia, gastroenterologia e oftalmologia, descobrindo que os consultórios médicos – um negócio semelhante a empresas de ensaios clínicos – cobravam preços mais altos após a aquisição.

"Observamos que a redução da concorrência no mercado está associada ao aumento dos preços, diminuição do acesso e da escolha dos pacientes, etc.", observou Singh. "Portanto, isto é um equilíbrio delicado."

O Dr. Aaron Kesselheim, professor da Harvard Medical School, chamou o envolvimento de capital de risco em ensaios clínicos de "preocupante".

“Temos que garantir que os pacientes” saibam o suficiente para dar “consentimento adequado e informado”, disse, e garantir as “proteções de privacidade de dados”.

"Não queremos que esse tipo de coisa se perca porque o objetivo é ganhar dinheiro", acrescentou.

Blumling garantiu que os locais de teste adquiridos por Headlands não estão cobrando preços mais altos do que antes e afirmou que a privacidade "é uma de nossas maiores preocupações. A Headlands mantém padrões muito rígidos".

Bons ou ruins, os ensaios clínicos se tornaram um negócio enorme e lucrativo na esfera do capital de risco segundo mostram os dados.

Onze das 25 empresas de capital de risco identificadas pelo PitchBook, um rastreador do setor, como os principais investidores em saúde adquiriram participações em empresas de pesquisa clínica, de acordo com uma análise da KHN. Essas empresas participaram de estudos que vão desde vacinas contra a covid até tratamentos para câncer de ovário, mal de Parkinson e mal de Alzheimer.

As empresas contratadas também analisam os dados dos pacientes e preparam materiais para obter a aprovação das agências reguladoras, na esperança de colocar mais medicamentos no mercado mais rapidamente. E um grande atrativo para os investidores é que as empresas de pesquisa clínica ganham dinheiro independentemente de um medicamento ser bem-sucedido ou não, o que é menos arriscado do que investir em uma empresa farmacêutica.

O número de ensaios clínicos disparou para mais de 434.000 no final de novembro [2], mais do que o triplo de uma década atrás.

Ainda assim, a maioria dos locais de testes são consultórios médicos que não realizam estudos rotineiramente, de acordo com uma apresentação da empresa de investimentos Provident Healthcare Partners com sede em Boston.

“Os centros independentes são adquiridos por fundos de capital de risco, que os incluem em grupos maiores de 30 ou 40 centros, e seu plano é transformá-los em um negócio e vendê-los novamente”, disse Linda Moore Schipani, CEO da Clinical Research Associates, uma empresa com sede em Nashville que trabalhou em testes de vacinas contra a covid para AstraZeneca, Novavax e Pfizer. "Isso é meio que o fim do jogo."

A Headlands é um bom exemplo. Em novembro de 2019 anunciou que adquiriria seis centros nos EUA e no Canadá, incluindo três no Texas e na Louisiana de propriedade da Centex Studies, o que ajudaria a melhorar a participação de hispânicos e afro-americanos.

Ela fez outras aquisições desde então e abriu novos centros em áreas com "opções de teste extremamente limitadas", algo que segundo Blumling diferencia sua empresa.

"Não sou um pregador de capital de risco", disse Blumling. "A capacidade da KKR de estar disposta a investir em algo que tem um retorno de três a cinco anos versus um retorno de um a dois anos é algo que você não vê com frequência."

Um centro de pesquisa em Brownsville, Texas – muito perto da fronteira de EUA-México e onde 95% da população é hispânica – é um dos que fazem parte de sua parceria com a Pfizer para aumentar a diversidade de pacientes.

Para recrutar pacientes, a Headlands "vai além do que muitos centros fazem sobre limitar-se às mídias sociais", explicou Blumling em uma entrevista. "Ela vai ás igrejas e feiras comunitárias para alcançar todas as comunidades possíveis."

A Headlands fechou os centros de Houston e Lake Charles devido a problemas de pessoal, explicou Blumling, e terminou ou transferiu seus estudos para outro lugar. Blumling acresentou que a decisão de fechar esses locais "não teve nada a ver com a velocidade dos julgamentos".

Da mesma forma, disse, a Headlands transferiu as operações de McAllen para Brownsville "porque tinha uma população maior de pessoal treinado".

"Queremos continuar a expandir os centros e fazer um ótimo trabalho", disse Blumling. "Se não conseguirmos encontrar pessoal para fazer com a qualidade que exigimos, que é do mais alto nível, não adianta manter esses centros."

Uma empresa familiar

Em 2006, Devora Torrence cofundou a Centex Studies, que ela descreveu como "minha pequena empresa familiar" em um podcast de 2021 sobre mulheres empreendedoras no mundo da ciência. No final de 2018, chamou muito a atenção dos fundos de capital de risco. O apelo era claro: as empresas farmacêuticas precisavam de redes maiores para ensaios clínicos.

"A questão é a velocidade para o mercado. Com uma rede maior, você consegue essa velocidade", observou Torrence no podcast. "Estava claro para mim que eu conseguiria algum investimento externo e cresceria, ou atenderia a essas chamadas e veria se talvez fosse o momento certo para sair."

Juntar-se com a Headlands teve suas vantagens durante a pandemia porque ela pôde "apoiar-se" em outros centros com

experiência em testes de vacinas. "Se não os tivéssemos... talvez não estaríamos aqui", disse Torrence.

Torrence, cujo perfil no LinkedIn diz que deixou a empresa em 2021, não respondeu às mensagens da KHN.

Lyndon Fullen, um consultor de saúde e ex-funcionário da Centex, disse que o capital privado fornece financiamento que permite às empresas adicionar centros de estudo.

"Eu apoio isso totalmente", disse. "Se você está tentando alcançar essa grande população de pacientes é bem melhor ter grupos maiores com esse financiamento".

A oportunidade da covid persistente

O grupo de pesquisa Parexel viu uma oportunidade durante a pandemia: milhões de pessoas estavam desenvolvendo covid persistente após a infecção e havia poucas opções de tratamento, se é que havia alguma.

A empresa, que emprega mais de 19.000 pessoas, foi adquirida em 2021 pela EQT Private Equity e pelo braço de capital de risco da Goldman Sachs por US$ 8,5 bilhões, alguns bilhões a mais do que os US$ 4,5 bilhões pagos pela empresa de capital de risco Pamplona Capital em 2017.

A pesquisa mostra os efeitos debilitantes da covid persistente, incluindo um estudo recente com dezenas de milhares de pacientes na Escócia, onde quase metade não se recuperou totalmente meses depois. Mas os tratamentos que abordam suas causas profundas podem demorar anos. "É um grande número de pessoas", disse a Dra. Nathalie Sohier, que chefia a área de vacinas e doenças infecciosas da Parexel. "Há muita necessidade."

A Covid persistente representa a promessa e o risco do trabalho para desenvolver novos medicamentos: milhões de pacientes são um mercado potencialmente lucrativo para as empresas farmacêuticas, mas pesquisadores e especialistas do setor dizem que relutam em entrar. Em parte, isso ocorre porque "não é uma doença bem definida e torna muito arriscado para as empresas investir em pesquisa", disse Cecil Nick, vice-presidente da Parexel.

"Como poderemos dizer á FDA que nosso medicamento funciona? Não podemos contar o número de pessoas que morreram ou o número de pessoas hospitalizadas", disse o Dr. Steven Deeks, professor da Universidade de California-San Francisco, que lidera um estudo observacional em pacientes com covid persistente.

Em agosto, dos mais de 4.400 estudos sobre a covid, apenas 304 focaram na covid persistente. Um terço deles estava relacionado ao desenvolvimento de medicamentos, segundo Sohier. Sohier afirmou que "há poucas" empresas no seu programa de covid persistente ou prolongada. Isso não impediu que a Parexel se apresentasse como o parceiro ideal para orientar novos produtos, por exemplo, por meio do trabalho regulatório e do uso de tecnologia remota para reter pacientes nos testes. A Parexel trabalhou em quase 300 estudos relacionados à Covid em mais de 50 países, de acordo com sua porta-voz Danaka Williams.

Michael Fenne, coordenador de pesquisas e campanhas do Private Equity Stakeholder Project, que estuda os investimentos de capital de risco, disse que a Parexel e outras empresas fortaleceram sua capacidade de armazenamento de dados. O objetivo é ter melhores informações sobre os pacientes.

"É tudo uma questão de acesso e controle do paciente", acrescentou Fenne. "A tecnologia facilita o acesso aos pacientes e facilita a obtenção de informações mais confiáveis sobre eles."

Referências:

1. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Cost of clinical trials for new drug FDA approval are fraction of total tab. 24 de septiembre de 2018. | Johns Hopkins | Bloomberg School of Public Health (jhu.edu)
2. FDA. Trends, Charts, and Maps. ClinicalTrials.gov, marzo 2021. Trends, Charts, and Maps - ClinicalTrials.gov

O correspondente sênior da KHN Fred Schulte e Megan Kalata contribuíram para este relatório.

KHN (Kaiser Health News) é a redação da KFF (Kaiser Family Foundation), que produz jornalismo aprofundado sobre saúde. É um dos três principais programas da KFF, uma organização sem fins lucrativos que analisa os problemas de saúde e saúde pública do país.

A Universidade da Califórnia-SF publica um relatório e pede desculpas pela falta de ética nas pesquisas realizadas em presídios nas décadas de 1960 e 1970. A justiça restaurativa exige um estudo mais aprofundado do passado

(UCSF issues report, apologizes for unethical 1960-70's prison research. Restorative justice calls for continued examination of the past)

Laura Kurtzman UCSF, 20 de dezembro de 2022

https://www.ucsf.edu/news/2022/12/424471/ucsf-issues-report-apologizes-unethical-1960-70s-prison-research

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

Tagss: abuso de prisioneiros, ensaios clínicos com prisioneiros, estudos dermatológicos, Kligman, pesquisa clínica em prisões, violações éticas em pesquisa clínica, conduta do investigador.

Reconhecendo que a justiça, a cura e a transformação exigem o reconhecimento das mágoas do passado, a Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF) criou o Programa de Reconciliação Histórica. O programa depende do Gabinete do Vice-Reitor Executivo e o Vice-Presidente (Decano) e foi lançado pelo atual Vice-Reitor Executivo e Decano Dan Lowenstein, MD.

O primeiro relatório do programa, divulgado este mês, investiga experimentos das décadas de 1960 e 1970 em homens encarcerados no Medical Facility de Vacaville - Califórnia. Muitos desses homens estavam sendo avaliados ou tratados para diagnósticos psiquiátricos [1].

A pesquisa analisada no relatório foi conduzida pelo Dr. Howard Maibach e pelo Dr. William Epstein, professores do Departamento de Dermatologia da UCSF. Epstein era diretor do departamento e faleceu em 2006. Foi solicitado ao comitê que se concentrar no trabalho de Maibach, que continua sendo um membro ativo do departamento.

Alguns dos experimentos expuseram os sujeitos da pesquisa a pesticidas e herbicidas ou receberam drogas com efeitos colaterais. No total, cerca de 2.600 prisioneiros foram testados.

Os homens se voluntariaram para os estudos e foram pagos para participar. Contudo, o relatório levanta questões éticas sobre como a pesquisa foi conduzida. Em muitos casos não houve consentimento informado. Os sujeitos também não sofriam de nenhuma das doenças que os experimentos poderiam ter tratado ou melhorado.

Naquela época, essas práticas eram comuns nos EUA e eram cada vez mais criticadas por especialistas e pela imprensa não especializada. A investigação continuou até 1977, quando o estado da Califórnia interrompeu todas as pesquisas envolvendo seres humanos nas prisões estaduais, um ano depois que o governo federal tinha feito o mesmo.

O relatório reconhece que Maibach estava trabalhando em um momento em que a governança da pesquisa envolvendo seres humanos estava evoluindo, tanto na UCSF quanto em instituições em todo o país. A comissão passou seis meses reunindo cerca de 7.000 documentos de arquivo, artigos de revistas médicas, entrevistas, documentários e livros, muitos dos quais ainda não foram analisados. A UCSF reconheceu que poderia publicar um relatório de seguimento.

O relatório conclui que "Maibach usou métodos de pesquisa questionáveis. Os relatórios de arquivo e os artigos publicados não especificam se algum protocolo foi adotado em relação ao consentimento informado ou à comunicação dos riscos da pesquisa aos participantes que foram encarcerados".

Em uma revisão das publicações feitas nas décadas de 1960 e 1980, o comitê descobriu que praticamente todos os estudos de Maibach careciam de documentação de consentimento informado, apesar do fato de que em 1966, o recém-criado Comitê de Bem-Estar Humano e Experimentação impôs como requerimento a obtenção formal do consentimento. Apenas um artigo, publicado em 1975, indicou que os pesquisadores obtiveram o consentimento informado, bem como a aprovação do Comitê de Pesquisa em Seres Humanos da UCSF, que começou a operar em 1974 para responder a novos requisitos federais.

“De acordo com a nossa investigação baseada em arquivos, incluindo documentos internos de comitês de revisão de pesquisa com seres humanos e audiências estaduais da Califórnia, o Programa de Reconciliação Histórica concluiu que Maibach e outros usaram práticas questionáveis para obter o consentimento informado de prisioneiros, especialmente antes de 1969”, confirmou o relatório.

Os autores disseram que os pesquisadores contornaram os requisitos para relatar suas pesquisas ao comitê de seres humanos da UCSF e usaram uma organização sem fins lucrativos, o Instituto Solano de Pesquisa Médica e Psiquiátrica ou SIMPR, que coordenava a pesquisa em seres humanos no California Medical Facility em Vacaville. "No entanto, obter apenas a aprovação por meio do SIMPR foi uma violação direta do mandato que havia sido comunicado a todos os docentes da UCSF em 1966", concluiu o relatório.

O relatório observou que Maibach e Epstein receberam treinamento do Dr. Albert Kligman, um dermatologista da Universidade da Pensilvânia que conduziu estudos na prisão de Holmesberg, na Filadélfia. Maibach e Epstein trouxeram os métodos de Kligman para a Califórnia quando se juntaram ao corpo docente da UCSF.

Em 2019, a Penn Medicine afirmou que embora a pesquisa de Kligman pudesse atender aos padrões legais de sua época, era antiética e desrespeitosa com seus sujeitos, muitos dos quais eram homens negros encarcerados. Os dados demográficos do California Medical Facility de Vacaville quando Maibach fez a pesquisa não são totalmente conhecidos, mas não há indicação de que a pesquisa visou especificamente os homens negros.

Quando o Programa de Reconciliação Histórica deu a Maibach a oportunidade de responder às conclusões do relatório, ele expressou pesar e remorso [2].

"Lamento ter participado de uma investigação que não atendeu aos padrões atuais", escreveu. "O trabalho que fiz com meus colegas no California Medical Facility em Vacaville foi considerado por muitos como adequado aos padrões da época, embora, em retrospecto, esses padrões estivessem claramente evoluindo. Obviamente, eu não estaria trabalhando nessas circunstâncias hoje, pois a sociedade em que vivemos considerou-o inequivocamente impróprio. Consequentemente, sinto um sincero pesar em relação a esses esforços de algumas décadas atrás".

Jack Resneck, MD, presidente do Departamento de Dermatologia da UCSF, escreveu em uma carta ao seu departamento que "Muito da pesquisa descrita é claramente inconsistente com os valores éticos de nossa comunidade... Incluso, se em seu momento esta pesquisa foi aceita por alguns, é essencial que agora reconheçamos o dano causado e sua inconsistência com os valores da UCSF".

Em conclusão, o comitê fez uma série de recomendações incluindo que a UCSF divulgue essas descobertas, eduque sua comunidade sobre essa história, inicie um projeto de história oral com aqueles que realizaram pesquisas no California Medical Facility em Vacaville, entre 1955 e 1977, que se ofereça uma declaração oficial de pesar y que continuassem investigando o passado da UCSF.

“A UCSF pede desculpas por seu papel explícito no dano causado aos sujeitos, suas famílias e nossa comunidade ao facilitar a condução desta pesquisa e reconhece o papel implícito da instituição em perpetuar o tratamento antiético de populações vulneráveis e carentes, independente das normas ou da percepção daquela época. Dizer a verdade e reconstruir a confiança é fundamental para nosso compromisso com o trabalho de reconciliação e, nesse espírito, devemos reconhecer as falhas em

nossa história para identificar um caminho a seguir que seja informado por nossos valores PRIDE e nosso compromisso com a justiça, equidade, diversidade e inclusão".

"Temos que continuar trabalhando para entender essa e outras partes da nossa história. Conciliar o passado é uma forma de trazer clareza ao presente e ao futuro", acrescentou Lowenstein, que deixará o cargo no final deste ano. "Parafraseando o poeta alemão Goethe: 'Quem não sabe aprender com 3.000 anos só sabe sobreviver".

Você pode ler o informe neste link:
https://evcprovost.ucsf.edu/sites/evcprovost.ucsf.edu/files/PHR_Executive_Report_12-12-2022.pdf

Referências:

1. Program for Historical Reconciliation - The Case of Howard I. Maibach December 12, 2022. Executive Report UCSF https://evcprovost.ucsf.edu/sites/evcprovost.ucsf.edu/files/PHR_Executive_Report_12-12-2022.pdf
2. Maibach 12 de diciembre de 2022 https://evcprovost.ucsf.edu/sites/evcprovost.ucsf.edu/files/PHR_Maibach_Letter_12-12-2022.pdf

Comitês de Ética em Pesquisa

Comitês de monitoramento para a proteção de participantes de pesquisa

Marcelo Nobile Franco, Beatriz Kaippert, Marisa Palacios

Revista Bioética 2022 30(4), 62–77. https://doi.org/10.1590/1983-80422022304567PT (livre acesso em português e espanhol)
publicado em *Boletín Fármacos: Ética e Direito 2023; 1(1)*

Palavras-chave: Comitês de monitoramento de dados de ensaios clínicos. Segurança do paciente. Ética em pesquisa.

Resumo
Resumo O tema segurança tem sido intensamente discutido, mostrando-se cada vez mais relevante na saúde pública e em projetos de pesquisa envolvendo seres humanos. Participantes de estudos clínicos estão sujeitos a riscos, físicos ou não, que impactam em sua integridade, direitos ou autonomia. Este trabalho apresenta e discute a atuação do Comitê de Monitoramento de Dados e de Segurança para a proteção do participante de pesquisa e minimização de riscos em pesquisa clínica. A metodologia consiste em revisão integrativa da literatura, realizada com o propósito de identificar as funções dos comitês e seu papel na proteção dos participantes. Identificou-se que grande parte das publicações analisadas confirmam que os comitês de monitoramento têm como responsabilidade principal a proteção do participante de pesquisa, além da garantia de integridade e credibilidade da pesquisa.

Texto completo disponível em inglês, português e espanhol em:
https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/3065

Composição e capacidade dos Comitês de Ética em Pesquisa e desafios experimentados pelos membros nos processos de revisão ética em Adis Abeba, Etiópia: Um estudo qualitativo exploratório

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

Y.Z.Seralegne, C.K. Wangamati, R.D.L.C. Bernabe, et al

Developing World Bioeth. 2023 23(1), 50–58. https://doi.org/10.1111/dewb.12348 (livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Palavras-chave: Comitês de Ética em pesquisa, Recursos,, Desafios, Capacidade, África Subsaariana.

Resumo
Poucos estudos na África subsaariana avaliam a capacidade dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP). O estudo visa explorar a composição dos CEP, treinamento e desafios experimentados nos processos de revisão ética por membros de instituições de pesquisa e universidades em Adis Abeba, Etiópia. Nossas descobertas indicam que a maioria dos membros dos CEP foi treinada em ética de pesquisa e boas práticas clínicas. Entretanto, a maioria percebeu os treinamentos como básicos. Os membros dos CEP enfrentaram vários desafios, incluindo: investigadores que desejavam uma revisão rápida; pressão de tempo; investigadores que não seguiam listas de verificação; experiência limitada na revisão de ensaios clínicos, estudos sobre genética e medicina tradicional; falta de escritórios de CEP para trabalho administrativo; tarefas concorrentes; pessoal limitado e a falta de um sistema de revisão padronizado. Há necessidade de treinamento avançado em ética de pesquisa para atender à evolução das necessidades de pesquisa. Além disso, são necessários investimentos em CEP em termos de financiamento, e recursos físicos e humanos em Adis Abeba e na Etiópia em geral.

Envolver as principais partes interessadas para superar as barreiras para analisar a qualidade e o monitoramento da ética da pesquisa. *(Engaging key stakeholders to overcome barriers to studying the quality of research ethics oversight)*

E. E. Anderson, E.A. Hurley, K. Serpico et al

Research Ethics, 2023 19(1), 62–77. https://doi.org/10.1177/17470161221138028 (livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: CEP, programas de proteção à pesquisa humana, monitoramento de ensaios clínicos, carga de trabalho do CEP, desempenho do CEP, estudar o desempenho do CEP.

Resumo

O principal objetivo dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) é proteger os direitos e o bem-estar dos participantes de pesquisas envolvendo seres humanos. Dimensionar e avaliar até que ponto os CEP atendem a esse propósito e outros objetivos importantes são questões em aberto que requerem uma pesquisa empírica. A pesquisa precisa ser feita nos CEP e nos Programas de Proteção em Pesquisa Humana (PPISH) dos quais fazem parte, frequentemente, a fim de informar práticas, políticas e estratégias baseadas em evidências e melhorar a qualidade dos mecanismos de proteção de pesquisas envolvendo seres humanos.

No entanto, até o momento, a participação das PPISH e CEP em pesquisas empíricas relacionadas às suas próprias atividades e atuação têm sido limitadas. Para promover o compromisso das PPISH e dos CEP para realizar pesquisas auto reflexivas sobre sua qualidade e eficácia, as barreiras à sua participação devem ser abordadas. Entre elas se incluem: grandes cargas de trabalho, sistemas limitados de tecnologia da informação e poucos indicadores universalmente aceitos ou consistentemente medidos da qualidade e eficácia de seu trabalho.

Além disso, os líderes institucionais podem estar preocupados com a confidencialidade. Faltam normas profissionais sobre o valor da participação neste tipo de pesquisa. Finalmente, a obtenção de financiamento externo para pesquisas sobre CEP e PPISH é um desafio.

Como um grupo de profissionais e pesquisadores da PPISH que participam ativamente de um consórcio de pesquisa focado na qualidade e eficácia das CEP, identificamos possíveis estratégias para apoiar e incentivar a participação das CEP na pesquisa sobre sua qualidade e eficácia. Sustentamos que esta pesquisa deve ser baseada nos princípios fundamentais da pesquisa participativa do paciente e da comunidade, na qual os membros e as principais partes interessadas da comunidade a ser estudada são incluídos como informantes e membros da equipe de pesquisa.

Isso garante que as perguntas relevantes sejam feitas e que os dados sejam interpretados de forma a tornar as recomendações mais significativas. Portanto, oferecemos várias maneiras de aumentar a participação dos profissionais do PPISH na pesquisa, como participantes, como informantes e como pesquisadores.

Perfil profissional e acadêmico dos comitês de ética da investigação brasileiros.
(Professional and academic profile of the Brazilian research ethics committees).

E.P. de Veras Santos, I.C. Zito Guerriero

BMC Med Ethics 2022; 23, 109 (2022). https://doi.org/10.1186/s12910-022-00847-z (livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: CONEP, CEP, composição dos CEP, representante da comunidade, regulamentação de comitês de ética.

Resumo

Antecedentes. O Brasil está entre os dezesseis países do mundo que mais realizam ensaios clínicos. Possui um sistema de revisão ética em pesquisa envolvendo seres humanos que é composto pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e 779 Comitês de Ética em Investigação (CEP), dados de 2017. Os CEP devem seguir as mesmas regras quanto à sua composição, embora os CEP que avaliam as pesquisas em Ciências Sociais e Humanas devam respeitar a Resolução CNS 510/16.

Existem CEP brasileiros que revisam Ciências Sociais e Humanas e ensaios clínicos. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil acadêmico e profissional dos membros da CONEP e dos CEP brasileiros, sua adequação às normas e os desafios enfrentados pelos presidentes dos CEP para atrair membros do CEP.

Métodos. Os 779 presidentes dos CEP brasileiros foram convidados a preencher um questionário informando sobre a formação acadêmica e profissional dos membros do CEP, e 92 deles responderam. No entanto, oito foram excluídos por ter enviado um questionário incompleto, pelo que a amostra final é de 84 participantes. As variáveis foram descritas segundo a frequência absoluta e relativa. O teste Qui-quadrado e ANOVA foram utilizados para analisar as diferenças regionais relacionadas às dificuldades de composição do comitê. O nível de significância foi de 95%.

Resultados. Os resultados mostraram uma predominância de membros da área biomédica (57%), enquanto 33% eram membros das Ciências Sociais e Humanas e 5,5% eram representantes da comunidade. Em relação aos títulos académicas, existiam pessoas com o grau de doutor (45,2%) e mestre (27,9%). As divergências em relação às diretrizes decorrem das dificuldades de ter participantes em algumas áreas e do pouco interesse pelos trabalhos realizados pelos comitês.

Conclusão. Os CEP atendem parcialmente às normas e seu desempenho pode ser comprometido pela baixa participação de representantes da comunidade. A organização de CEP específicos para revisão de pesquisas biomédicas poderia aprimorar o processo de revisão ética, garantindo uma composição mais qualificada para analisar esses protocolos.

Políticas, Regulamentação, Registro e Divulgação de Resultados

Uma auditoria das cartas de advertência que o FDA enviou aos patrocinadores, comitês de ética em pesquisa e investigadores clínicos durante um período de seis anos *(An audit of US FDA warning letters issued to sponsors, institutional review boards and investigators over a six-year period)*

Unnati Saxena, Debdipta Bose, Shruti Saha, et al

Indian Journal of Medical Ethics, 10 de dezembro de 2021. DOI: https://doi.org/10.20529/IJME.2021.094
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: cartas regulatórias para CEP, cartas regulatórias para investigadores, cartas regulatórias para patrocinadores, desvios de protocolo, monitoramento de ensaios clínicos, relato de eventos adversos, auditorias para CEP, ensaios clínicos patrocinados pela indústria.

Resumo
Esta auditoria teve como objetivo analisar as Cartas de Advertência (CA) que o FDA enviou aos patrocinadores de ensaios clínicos, investigadores clínicos e Comitês de Ética em Investigação (CEP), durante um período de seis anos, e compará-las com as de duas auditorias semelhantes realizadas anteriormente.

Eles foram analisados e categorizados segundo a parte interessada e segundo os tipos de não cumprimento s pré-definidos. Para a análise das tendências da CA foi realizado um teste X^2. No total, foram enviadas 62 CA para os três grupos: a maioria foi enviada para investigadores clínicos (36/62, 58,06%), seguidas das enviadas para patrocinadores (19/62, 30,64%) e, por último, as enviadas para os CEP (7/62, 11,29%).

O principal erro dos patrocinadores foi não ter procedimentos operacionais padrão para monitorar, receber, avaliar e notificar os eventos adversos pós-comercialização (8/19, 42,1%). Entre os investigadores clínicos, a principal falha foi o desvio do protocolo de pesquisa (31/36, 86,11%). No caso dos CEP, a principal falha foi a documentação insuficiente (6/7, 85,71%). Observamos uma redução geral no número de CA enviadas às partes interessadas. Portanto, identificamos vários aspectos em que cada grupo deveria melhorar.

Introdução
A FDA realiza inspeções periódicas para verificar a integridade dos dados e a segurança dos participantes; também fiscaliza os três partes interessadas mais importantes: patrocinadores, comitês de ética em investigação (CEP) e pesquisadores. Após essas inspeções, se o inspetor descobrir algo que considere questionável, é emitido um Formulário 483 (também chamado de Observações de Inspeção).

Embora não seja uma decisão final da FDA, espera-se que a parte interessada responda prontamente por escrito e documente as ações corretivas que vai tomar. Se qualquer parte interessada não responder ou der uma resposta insatisfatória, um CA é enviado e que significa um aviso mais forte do que o Formulário 483. Nos EUA, esses CA são disponibilizados ao público pela Lei de Liberdade de Informação de 1996 [1].

Duas auditorias anteriores [2,3] que analisaram as CA emitidas pela FDA mostraram que a principal falha dos investigadores clínicos foi o não cumprimento do plano de pesquisa, enquanto para os CEP foi não manter a documentação adequada e não conservar os registros. Entre os patrocinadores, a falha mais observada foi o monitoramento insuficiente das investigações clínicas. Este estudo é concebido como uma continuação das duas auditorias anteriores [2,3], para avaliar se a emissão contínua de AC melhorou o desempenho desses três grupos.

Métodos
Ética. Este estudo foi isento de revisão pelo Comitê de Ética Institucional de Ética do Seth GS Medical College e do Hospital KEM de Mumbai (EC/OA-27/2019) já que os dados analisados estão disponíveis publicamente em formato eletrônico.

Desenho do estudo, duração, critérios de seleção e amostra. Esta auditoria consistiu em uma análise retrospectiva que incluiu todas as CA que a FDA enviou aos investigadores clínicos, patrocinadores e CEP entre janeiro de 2014 e dezembro de 2019, a amostra do estudo. Foram excluídas as CA que não se relacionavam à pesquisa clínica, como as que se referiam a: não cumprimento dos padrões de boas práticas de fabricação (BPF); ração animal adulterada; rotulagem falsa ou enganosa, novos medicamentos não aprovados ou com marca incorreta; suplementos dietéticos adulterados; a Lei de Prevenção Familiar do Tabagismo e Controle do Tabaco e resíduos de drogas ilegais.

Metodologia. Todas as CA foram manualmente identificadas e baixadas do banco de dados da FDA [1], os três autores (US, SS y DB) as analisaram e extraíram os dados, independentemente. Os principais autores (NG e UMT) verificaram os dados. Também comparamos o número total de inspeções que a FDA realizou a cada ano.

Classificação das CA e tipos de falhas. Cada CA foi classificada de acordo com o grupo de interesse. Vários tipos de falhas foram pré-definidas para cada parte interessada, com base na metodologia dos dois estudos anteriores [2,3].

Incluem:

a) Tipos de faltas dos investigadores clínicos: não cumprimento do plano de investigação, não manutenção de registos precisos, completos e atualizados da história clínica de cada participante e da sua exposição à intervenção; não participar pessoalmente ou supervisionar investigações clínicas; falha em obter consentimento informado; falhas relacionadas ao produto sob investigação; violação da regulamentação; não manter os registros apropriados da medicação e do descarte da medicação; e não conservar os registros;

b) Tipos de falhas do patrocinador: monitoramento inadequado; não ter procedimentos operacionais padrão (POP) para monitorar, receber, avaliar e relatar eventos adversos a medicamentos pós-comercialização; não solicitar o novo medicamento em investigação (IND); não manter os registros

exigidos; não cumprimento dos regulamentos da FDA; não informar adequadamente os eventos adversos; não obter a aprovação do CEP ou não cumprir o que diz o CEP e não incluir elementos essenciais no consentimento informado;

c) Tipos de infrações dos CEP: documentação insuficiente; monitoramento inadequado (de estudos executados por investigadores) [4]; não declarar conflitos de interesse (COI); não avaliar as investigações propostas nas reuniões acordadas; não possuir POP e não garantir que os elementos essenciais sejam incluídos nos documentos de consentimento informado (CI).

Critérios de valoração. Os critérios de valoração incluem:

a) o número total de CA enviados aos patrocinadores, investigadores e CEP;

b) a natureza (tipo de falta) das CA enviadas a todos os interessados;

c) a análise de tendência das CA incluindo os dois estudos realizados anteriormente [2,3]; e

d) o número total de inspeções da FDA ao longo de seis anos e a porcentagem de CA enviada a patrocinadores, investigadores e CEP em comparação com o número de inspeções.

Análise estatística. As variáveis categóricas, como o número de CA enviado para cada grupo e o número de CA enviadas de acordo com o tipo de ausência, foram expressas em proporções. Um teste X^2 foi usado para análise de tendência das CA enviadas ao longo de um período de seis anos em comparação com os dois estudos anteriores, Gogtay et al [2] e Shetty et al [3], respectivamente. Foi utilizado um teste X^2 para obter a significância estatística, para comparar os tipos de faltas com aquelas dos dois estudos anteriores e uma análise *post hoc* foi feita pelo método de Bonferroni. Todas as análises foram feitas com nível de significância de 5% usando a versão 24 do Pacote Estatístico para as Ciências Sociais (SPSS).

Resultados

Número de inspeções da FDA e características dos estudos. O número total de inspeções da FDA em 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 e 2020 foram 4.943, 4.751, 4.528, 5.045, 4.910 e 2.778, respectivamente. Um total de 62 CA foram enviados as três partes interessadas, durante o período abrangido pelo estudo. A maior quantidade foi enviada para investigadores clínicos (36/62, 58,06%), seguidos por patrocinadores (19/62, 30,64%) e a menor quantidade para CEP (7/62, 11,29%).

No geral, em comparação com as duas auditorias anteriores, houve uma redução significativa no número de CA emitidas ($p<0,001$). Essa diferença foi significativa para os investigadores clínicos (129 em Gogtay et al, 20 em Shetty et al e 36 neste estudo) e os patrocinadores (46 em Shetty et al e 19 neste estudo), mas não no caso dos CEP (32 em Gogtay et al, 18 em Shetty et al, e 7 neste estudo) [Quadro 1].

Análise das CA enviadas para cada grupo

Investigadores clínicos. Nas 36 CA enviadas aos investigadores clínicos, as faltas mais frequentes foram: não cumprimento do plano de investigação (31/36, 86,11%); não manter os registros adequados do medicamento e das disposição final do mesmo e não conservar esses registros (não manter os registros adequados da disposição final do medicamento, incluindo datas, quantidades e uso em participantes) (11/36, 30, 55%); não manter os registros exatos, completos e atualizados do histórico médico de cada participante e de sua exposição à intervenção (10/36, 27,77%); não conduzir ou supervisionar pessoalmente as investigações clínicas (7/36, 19,44%) e não obter o consentimento informado (4/36, 11,11%).

Quadro 1: Número total de Cartas de Advertência (CA) enviadas aos três grupos

Partes interessadas	Gogtay *et al*. [2005-2010]	Shetty *et al.* [2011-2012]	Estudo atual [2014-2019]	Valor de p[#]
Número de inspeções realizadas durante este período	30.206	10.845	31.725	-
Número de CA enviadas aos investigadores clínicos (IC)	129	20	36	<0,001 *
Porcentagem de CA enviadas aos IC em comparação com as inspeções da FDA	0,004%	0,001%	0,001%	-
Número de CA enviadas aos patrocinadores	-	46	19	<0,001 *
Porcentagem de CA enviadas aos patrocinadores em comparação com as inspeções da FDA	-	0,004%	0,0005%	-
Número de CA enviadas aos CEP	32	18	07	0,18
Porcentagens de CA enviadas aos CEP comparados com as inspeções da FDA	0,001%	0,001%	0,0002%	-

*Nota: [#] Se usou a prova de X^2 para a significação estatística; *p<0,05 se considera estatisticamente significativo.*

Patrocinadores. Nas 19 CA enviadas aos patrocinadores, as faltas mais frequentes foram: não possuir POP para supervisionar, receber, avaliar e notificar eventos adversos na pós-comercialização dos medicamentos (8/19, 42,1%); monitoramento inadequado (particularmente, a supervisão do estudo) de investigações clínicas (6/19, 31,57%); não fazer

pedidos de IND (5/19, 26,31%); não informar adequadamente os eventos adversos (4/19, 21,05%); não manter os registros obrigatórios (4/19, 21,05%); não cumprir com os regulamentos da FDA (4/19, 21,05%); não obter a aprovação dos CEP [estudos de dispositivos médicos (3/19, 15,78%)] e não incluir os elementos essenciais nos documentos de consentimento informado (1/19, 5,26%).

CEP. Nas CA enviadas aos CEP, as faltas mais frequentes foram: documentação insuficiente das reuniões e discussões dos CEP, incluindo votação e não manter os registros por um período de tempo definido (6/7, 85,71%); não ter POP (5/7, 71,42%); não analisar propostas de pesquisa em reuniões pactuadas (4/7, 57,14%); monitoramento inadequado (3/7, 42,85%); não declarar conflitos de interesse (1/7, 14,28%); não garantir que todos os elementos essenciais estejam incluídos nos CI para que sejam adequadamente compreendidos pelos participantes e não completar os CI (1/7, 14,28%).

Os detalhes das CA enviadas aos três grupos estão descritos no Quadro 2.

Análise de tendências. No Quadro 2 se apresenta uma comparação dos CA analisados neste estudo com os CA de estudos anteriores [2,3].

Investigadores clínicos. Em relação aos estudos anteriores, observou-se uma redução significativa ($p<0,05$) em relação a: registros, consentimento informado e faltas relacionadas ao produto em investigação (PI) e a conformidade com os regulamentos. Por outro lado, áreas como o não cumprimento do plano de pesquisa e supervisão de investigações clínicas não apresentaram melhora alguma ($p<0,05$).

Patrocinadores. Houve redução significativa em referência ao monitoramento inadequado das investigações clínicas, o que implica uma melhora dos monitoramentos ($p<0,05$). Observou-se uma melhora em relação ao cumprimento dos regulamentos do FDA ($p<0,05$). Outros campos como: a) não fazer solicitações de IND, b) não obter aprovação dos CEP, c) não manter registros, d) não incluir elementos essenciais nos consentimentos informados e e) não relatar os eventos adversos não apresentaram melhora alguma ($p< 0,05$) em comparação com os estudos anteriores.

CEP. Houve uma diferença significativa ($p<0,05$) quanto à documentação insuficiente e o registro dos projetos encaminhados para serem analisados pelos CEP, na ausência de POP e no monitoramento inadequado, enquanto as faltas como a não declaração de conflitos de interesse e descumprimentos relacionados aos consentimentos informados não apresentaram melhora alguma ($p<0,05$).

Discussão

Este estudo constatou que 62 CA foram submetidas às três partes interessadas (investigadores clínicos, patrocinadores e CEP) nos ensaios clínicos, durante um período de seis anos; 58% foram enviados para os investigadores clínicos. Houve uma redução geral no número de CA enviadas aos três grupos em comparação com os dois estudos anteriores [2,3]. Essa diferença é significativa em relação aos investigadores clínicos e patrocinadores, mas não para os CEP.

A comparação dos resultados deste estudo com as duas auditorias anteriores [2,3] demonstrou que, entre os investigadores, houve uma redução significativa nas faltas relacionadas ao processo de consentimento informado, erros na documentação de prontuários e o não cumprimento da regulamentação [2,3]. Isso pode indicar que nesses anos houve uma maior conscientização e uma difusão significativa tanto da letra quanto do espírito das boas práticas clínicas (BPC).

Arango et al. fizeram uma revisão bibliográfica dos programas de treinamento BPC durante um período de 10 anos e descobriram que muitos programas diferentes direcionados às diferentes partes interessadas foram desenvolvidos e ampliados [5]. Awatagiri et al. realizaram uma pesquisa por meio de um questionário e concluíram que os programas de treinamento do BPC têm ajudado a ampliar o conhecimento dos pesquisadores e das equipes de pesquisa [6].

A falta de melhorias em áreas como desvios do plano de pesquisa, organização e supervisão de investigações clínicas é preocupante. Um estudo de Romano et al. se sobrepõe a este estudo e obteve resultados semelhantes. Foram analisadas 60 CA (2005-2009 e 2010-2014) da mesma base de dados e emitidas após inspeções a centros de pesquisa clínica. O tipo de falta mais frequente foi o descumprimento do plano de pesquisa. A razão pela qual este foi o problema mais frequente e não foi resolvido ao longo do tempo [7] é que os investigadores mais experientes poderiam ser responsáveis por um maior número de estudos, deixando-lhes pouco tempo para a supervisão. Além disso, a pressão da indústria farmacêutica para cumprir prazos apertados pode fazer com que os pesquisadores peguem atalhos ou cedam à pressão. Também descobrimos que muitos investigadores clínicos ou locais de pesquisa não mantinham nem conservaram os registros adequados do medicamento experimental ou do descarte do medicamento. Essa foi a falta mais comum e a dificuldade mais observada durante as auditorias de patrocinadores e agências reguladoras.

É possível que as mesmas razões se apliquem à documentação insuficiente, esgotamento das equipes de investigação e atenção inadequada ao treinamento de novos funcionários. Em institutos como o nosso, quase toda a equipe de pesquisa e coordenadores trabalham sob contrato e não são funcionários efetivos. Então, o treinamento da equipe que trabalha sob contrato pode não ser adequado, fazendo com que a documentação seja insuficiente e afetando as atividades de pesquisa. A execução de ensaios clínicos é uma tarefa enorme, com inúmeras responsabilidades recaindo sobre o investigador principal [8,9].

Como resultado do aumento do número de CA emitida, a FDA publicou um documento de orientação intitulado "Guidance for Industry: Investigator Responsibilities – Protecting the Rights, Safety and Welfare of Study Subjects, October 2009" (Guia para a Indústria: Responsabilidades do Investigador. Proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do estudo. Outubro 2009) [10], para ajudar pesquisadores e patrocinadores. O conteúdo deste documento não perderá relevância: inclui aspectos como delegação de autoridade e uso de procedimentos operacionais padrão. Ambos podem ajudar os pesquisadores a planejar e executar estudos com mais eficiência. Revisões internas frequentes, em linha ou não, detecção precoce e tratamento de erros ajudarão a corrigir faltas ou não

cumprimentos relacionadas à condução de investigações clínicas. Além disso, as boas práticas de documentação dos investigadores garantirão a credibilidade e validade das investigações clínicas [11].

Quadro 2: Tipos de faltas nas CA enviadas aos investigadores clínicos, CEP e patrocinadores

Tipos de faltas	Gogtay *et al*. [2005-2010] (N=129)	Shetty *et al*. [2011-2012] (N=20)	Estudo em curso [2014-2019] (N=36)	Valor de p#
	n	n	n	
Investigadores clínicos				
Não cumprimento do plano de investigação	104	19	31	0,24
Não manter registros exatos, completos e atualizados da historia clínica de cada participante y sua exposição à intervenção	75	8	10	0,003*
Não dirigir pessoalmente ou supervisar as investigações clínicas	27	6	7	0,96
Não obter os consentimentos informados	62	7	4	0,0002*
Não cumprimentos relacionados ao produto em investigação	38	3	3	0,019*
Não cumprimento das regulações	50	8	3	0,002*
Não manter registros adequados dos medicamentos y da disposição dos medicamentos; não conservar os registros	Não foi informado	Não foi informado	11	-
CEP				
Documentação insuficiente	30	8	6	0,002*
Não ter POPs	30	8	5	0,005*
Não analisar as investigações propostas nas reuniões marcadas	Não foi informado	10	4	-
Monitoramento inadequado	2	7	3	0,0007*
Não declarar os conflitos de interesse	3	5	1	0,22
Não garantir que se incluam os elementos essenciais nos documentos de consentimento informado	15	5	1	0,16
Patrocinadores				
Monitoramento inadequado	Não foi informado	27	6	0,046*
Não ter POP para monitorar, receber, avaliar e informar os eventos adversos pós-comercialização	Não foi informado	Não foi informado	8	-
Não fazer a solicitude do IND	Não foi informado	13	5	0,87
Informar os eventos adversos de maneira inadequada	Não foi informado	11	4	0,803
Não obter a aprovação dos CEP e não cumprir com os CEP	Não foi informado	6	3	0,77
Não cumprir com as regulações da FDA	Não foi informado	2	4	0,034*
Não manter os registros obrigatórios	Não foi informado	14	4	0,591
Não incluir os elementos essenciais no consentimento informado	Não foi informado	4	1	0,636

Nota: #Se usou a prova X2 para a significação estatística; *p<0,05 se considera estatisticamente significativo; não se expressam os porcentagens porque as quantidades são pequenas.

Em comparação com estudos anteriores, os CEP melhoraram significativamente na manutenção da documentação adequada, melhor monitoramento dos investigadores e melhor cumprimento dos POE.

Esta melhoria pode ser o resultado da existência de mais programas de treinamento para os CEP [12]. Observamos que algumas CA foram encaminhados aos CEP porque as investigações propostas não foram revisadas nas reuniões pactuadas, o que pode ser atribuído ao fato de que alguns CEP mais experientes, como acontece com os investigadores experientes, podem estar mais sobrecarregados do que outros CEP. No entanto, não houve diferença quanto a não declaração de conflitos de interesse e violações relacionadas aos documentos de consentimento informado. Reconhecer e compreender a importância dos conflitos de interesse é um aspecto fundamental para o funcionamento do CEP [13] e deve-se estar atento a isso. Em 2016, o Cancer Council New South Wales da Austrália criou diretrizes para o gerenciamento de conflitos de interesse para membros de Comitês de Ética: especifica que todos os membros devem declarar seus conflitos de interesse por escrito quando houver um conflito potencial ou aparente.

As diretrizes também dizem que a declaração de conflitos de interesse deve ser completa e imediata, e que é importante que as CEP as respeitem [14]. Provavelmente, o credenciamento das agências nacionais de credenciamento será importante para reduzir violações e fortalecer o funcionamento dos CEP. Especificamente na Índia, agências como o National Accreditation Board for Hospitals and Health Care (NABH) começaram a credenciar CEP em todo o país e, em 20 de outubro de 2020, credenciaram um total de 156 CEP [15-17]. Durante o processo de acreditação, uma área revisada é a de conflitos de interesse para reduzir a possibilidade de haver não cumprimento.

Entre os patrocinadores houve uma melhora significativa no monitoramento adequado das investigações clínicas. Uma das razões para essa melhoria pode ser a supervisão baseada em risco (SBR). A SBR inclui diversas técnicas e plataformas para identificar sinais que indiquem uma possível falta na execução do ensaio clínico, um problema de segurança e bem-estar dos participantes e da integridade dos dados da pesquisa clínica. A SBR também recebeu importância no recente documento "E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) — Guidance for Industry, 2018" [E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Supplement to ICH E6 (R1) – Guia para a indústria, 2018] [4,18]. No entanto, observamos que não há POP para monitorar, receber, avaliar e relatar experiências adversas com medicamentos.

Uma estratégia geral para reduzir o número de CA é usar a estratégia Qualidade por Desenho (QbD) com todas as partes interessadas. Essa estratégia melhora a qualidade das investigações clínicas ao analisar prospectivamente os objetivos da investigação e identificar os dados, design, processos e estratégia essenciais para atingir o objetivo e eliminar as atividades não essenciais ou desnecessárias [19].

A "Iniciativa de Transformação de Ensaios Clínicos (CTTI)", uma parceria público-privada cofundada pelo FDA e pela Duke University, teve várias oficinas para incentivar a implementação da estratégia QbD em pesquisa clínica. O principal objetivo é identificar desafios e lacunas no campo da pesquisa clínica e reduzir erros a fim de melhorar a qualidade e a eficácia das investigações clínicas [20].

Uma limitação deste estudo é que ele inclui a análise das CA de apenas uma agência reguladora (embora a auditoria pudesse ter sido realizada em qualquer país do mundo) e as áreas terapêuticas individuais, como oncologia, não foram analisadas. Ao contrário do FDA, muitos reguladores não publicam os resultados de suas inspeções e, portanto, não é fácil definir a extensão do problema de melhorias (ou falta de melhorias) ao longo do tempo, em diferentes países. O número e a natureza dos ensaios clínicos registrados perante a FDA variam e se encontram em diferentes localizações geográficas. Além disso, os dois estudos anteriores avaliaram diferentes períodos de tempo (cinco e dois anos, respectivamente). Portanto, as estatísticas inferenciais que realizamos devem ser vistas sob essa perspectiva.

Conclusão

Houve uma redução geral na quantidade de CA que a FDA enviou aos investigadores, CEP e patrocinadores durante o período do estudo. As principais áreas que precisam de um fortalecimento significativo são: não cumprimento do plano de pesquisa e falta de supervisão de investigações clínicas (no caso de investigadores); não declarar conflitos de interesse e não incluir os elementos essenciais nos consentimentos informados (no caso dos CEP); não enviar as solicitações de IND, não obter aprovação dos CEP, manutenção de registros, inclusão de elementos essenciais nos consentimentos informados ou informar os eventos adversos (no caso de patrocinadores).

Referências

1. US Food and Drug Administration (FDA): Warning Letters. [cited 2021 March 22]. Available from: https://www.fda.gov/inspectionscompliance-enforcement-and-criminal-investigations/complianceactions-and-activities/warning-letters
2. Gogtay NJ, Doshi BM, Kannan S, Thatte U. A study of warning letters issued to clinical investigators and institutional review boards by the United States Food and Drug Administration. *Indian J Med Ethics.* 2011 Oct-Dec;8(4):211–4.
3. Shetty YC, Saiyed AA. Analysis of warning letters issued by the US Food and Drug Administration to clinical investigators, institutional review boards and sponsors: a retrospective study. *J Med Ethics* 2015 May;41(5):398-403.
4. US Department of Health and Human Services. E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) Guidance for Industry. 2018 Mar[cited 2021 March 22]. Available from: https://www.fda.gov/ media/93884/download
5. Arango J, Chuck T, Ellenberg SS, Foltz B, Gorman C, Hinrichs H, et al. Good Clinical Practice Training: Identifying Key Elements and Strategies for Increasing Training Efficiency. *Ther Innov Regul Sci.* 2016 July;50(4):480-6.
6. Awatagiri K, Gadgil D, Kannan S, Rane P, Bandekar B, Sawant N, Parikh P, Murthy V. Effect of a planned training session on good clinical practice knowledge in research professionals: A pilot study. *Perspect Clin Res.* 2019 Jan;10(1):20-25
7. Romano CA, Nair S, Delphin ES. A retrospective analysis of clinical research misconduct using FDA-issued warning letters and clinical investigator inspection list from 2010 to 2014. *Anesth Analg.* 2018 Mar; 126(3):976-982.

8. Feehan AK, Garcia-Diaz J. Investigator responsibilities in clinical research. *Ochsner J.* 2020;20(1):44-49.
9. Baer AR, Zon R, Devine S, Lyss AP. The clinical research team. *J Oncol Pract.* 2011 May;7(3):188-192.
10. Investigator Responsibilities — Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects: Guidance for Industry, October 2009. Available from: " https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigator-responsibilitiesprotecting-rights-safety-and-welfare-study-subjects"
11. Bargaje C. Good documentation practice in clinical research. Perspect Clin Res. 2011 May;2(2):59-63..
12. Ricci G, Cannovo N. The importance of the training of Ethics Committee members. Med Law. 2009 Dec;28(4):649-659.
13. Bhatt A. Managing conflict of interest in Ethics Committee. *Perspect Clin Res.* 2018 Jan;9(1):37-39.
14. Ethics Committee Conflict of Interest Policy and Guidelines 2016, Available from: https://www.cancercouncil.com.au/wp-content/uploads/2017/02/Ethics-Committee-Conflicts-of-Interest-Policyand-Guidelines-2016-2.pdf
15. Nishandar TB, Birajdar AR, Gogtay NJ, Thatte UM. Current status of standardized, quality and ethical oversight of clinical research in the country: An audit of the Central Drugs Standard Control Organization (registration of ethics committees) and national accreditation board for hospital and healthcare providers (accreditation) databases. *Perspect Clin Res* 2019 Apr; 10(2):84-90.
16. Bhosale N, Nigar S, Das S, Divate U, Divate P. Protection of human research participants: accreditation of programmes in the Indian context. *Indian J Med Ethics* 2014 Jan-Mar; ¬-11(1):55-59.
17. National Accreditation Board for Hospital and Health care provider. Available from: https://www.nabh.co/
18. Agrafiotis DK, Lobanov VS, Farnum MA, Yang E, Ciervo J, Walega M, Baumgart A, Mackey AJ. Risk-based Monitoring of Clinical Trials: An Integrative Approach. *Clin Ther* 2018 Jul; 40(7):1204-1212.
19. Shapley S, O'Shaughnessy J, Woodcock J. Center for Drug Evaluation and Research Perspective on Quality in Clinical Trials. Ther Innov Regul Sci. 2017 Jul;51(4):416-418.
20. Corneli A, Hallinan Z, Hamre G, Perry B, Goldsack JC, Calvert SB, Forrest A. The Clinical Trials Transformation Initiative: Methodology supporting the mission. Clin Trials. 2018 Feb;15(1_suppl):13-18.

Erros nos registros de ensaios clínicos

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)

Tagss: registros de ensaios clínicos, erros nos registros de ensaios clínicos, pesquisadores desconhecem a terminologia do registro de ensaios clínicos, data de término principal do ensaio clínico, uso de registros para fazer pesquisa.

A pesquisa liderada pelo The Scientist [1] revelou que alguns pesquisadores interpretam mal a terminologia usada pelo maior registro de ensaios clínicos do mundo, Clinicaltrials.gov, dificultando o acesso público às informações dos ensaios, podendo atrasar a publicação dos resultados e minar as regras elaboradas para promover a transparência. Aqui está um resumo:

Os investigadores ou patrocinadores dos ensaios clínicos são responsáveis por incluir as informações dos mesmos no banco de dados ClinicalTrials.gov. A Biblioteca Nacional de Medicina, que faz parte dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH), estabeleceu o registro no ano 2000, mas nem as agências dos Institutos Nacionais nem a equipe que supervisiona o banco de dados verificam rotineiramente a precisão das informações que aparecem nos registros, mas confiam que o patrocinador do ensaio relate as informações corretamente. Segundo Evan Mayo-Wilson, epidemiologista da Escola Gillings de Saúde Pública Global da Universidade da Carolina do Norte, que estuda a transparência na pesquisa clínica, o banco de dados não foi configurado para detectar a "ignorância ou comportamento intencionalmente enganoso".

A análise feita pelo The Scientist de um subconjunto de registros de testes de covid-19 mostra que algumas das informações podem ser extremamente imprecisas. Especificamente, as datas de conclusão dos estudos que aparecem nos registros podem estar meses ou até anos distantes da data real. Isso significa que pode haver muito mais patrocinadores de ensaios clínicos que perderam suas datas de vencimento do que o estimado anteriormente.

A legislação dos EUA promulgada em 2007 e fortalecida em 2016 com a Regra Final (Final Rule) exige que os patrocinadores do estudo, exceto os estudos de Fase I, publiquem um resumo dos resultados dentro de um ano desde a finalização da parte principal do estudo, a menos que obtenham uma extensão. O descumprimento dessa regra pode levar a multa de mais de US$ 10.000 por dia e cancelamento de subsídios públicos.

O objetivo da multa é desencorajar os organizadores de ocultar resultados negativos ou outras informações que possam ser usadas por pesquisadores e médicos que queiram experimentar o mesmo tratamento em outros pacientes. No entanto, apesar de haver milhares de ensaios cujos resultados não foram relatados em tempo hábil, a FDA emitiu apenas uma advertência de não conformidade e o fez no ano passado.

Essa data não é afetada pelo tempo que os pesquisadores levam para analisar os dados, escrever o manuscrito ou concluir qualquer outra tarefa associada ao estudo. Também é diferente da 'data final do estudo', que é quando os dados de todos os resultados primários e secundários, bem como quaisquer efeitos adversos, foram coletados.
De acordo com Anthony Keyes, da Universidade Johns Hopkins, a data de conclusão primária é o dado mais importante do ClinicalTrials.gov e se essa data estiver errada, tudo estará errado.

Até que um estudo conclua a coleta de dados para obter resultados primários, seu registro no Clinicaltrials.gov inclui uma "data de conclusão primária estimada" que corresponde a quando os organizadores acreditam que a coleta de dados primários terminará. De acordo com as diretrizes do NIH, uma vez que os dados foram coletados, os investigadores têm legalmente 30 dias para atualizar o registro do estudo para mostrar a "data real de conclusão primária", bem como o número final de pacientes inscritos.

Para investigar possíveis erros nas datas de finalização primária, o *The Scientist* gerou uma amostra de registros cujas datas de

término primário pareciam ser imprecisas. Para fazer isso, eles se concentraram em estudos em andamento de intervenções terapêuticas para infecção por covid-19 que começaram nos EUA antes de 1º de março de 2021, quando tinham parado de recrutar pacientes, mas não foram descontinuados e tinham estimativas de datas de conclusão primária de pelo menos um ano. após o término do recrutamento.

Assumindo que um estudo adere ao seu protocolo estabelecido, a data de conclusão primária prevista pode ser aproximada adicionando o tempo alocado para a coleta de resultados primários à data em que o estudo parou de recrutar.

Usando esses critérios, *The Scientist* obteve uma dúzia de testes de vários patrocinadores, inclusive das principais universidades que haviam encerrado as matrículas meses ou anos antes mas ainda estavam listadas como "ativas, sem recrutamento", com datas de conclusão primárias estimadas em 2022 ou 2023. A maioria delas estudos, iniciados antes das vacinas ou tratamentos como o Paxlovid se tornarem amplamente disponíveis, ainda não publicaram nenhum resultado, não informando, portanto, não aportaram informações para tomar decisões de tratamento durante a pandemia. A maioria desses protocolos adiou suas datas estimadas de conclusão primária pelo menos uma vez após a interrupção do recrutamento e em alguns casos por mais de um ano por cada vez.

The Scientist contatou os patrocinadores dos estudos para esclarecer as datas e descobriu que muitos haviam interpretado mal a norma dos NIH.

Se os organizadores dos ensaios enfrentarão ou não consequências na forma de multas ou outras penalidades por se desviarem das diretrizes dos EUA vai depender do tipo de estudo que está sendo conduzido, quem o está financiando e se agências como a FDA decidam ou não se houve um problema de não cumprimento. Os ensaios em estágio inicial, incluindo ensaios de fase 1, geralmente são isentos dessa supervisão legal e, em vez disso, enviam informações voluntariamente.

Em um e-mail enviado ao *The Scientist*, Chanapa Tantibanchachai, porta-voz da FDA, destacou vários motivos pelos quais um estudo pode legitimamente atrasar sua data de conclusão primária estimada, como problemas no recrutamento de participantes, dificuldades na obtenção do produto experimental ou problemas de segurança imprevistos.

Anna Fine, diretora em funções do ClinicalTrials.gov, se recusou a discutir estudos específicos, mas escreveu em um e-mail que pelo menos algumas das respostas recebidas pelo *The Scientist* "sugerem um mal-entendido sobre a 'Data de finalização primária".

Mayo-Wilson afirmou que alguma confusão sobre o uso do registro de ensaios da National Library of Medicine é inevitável. Muitos pesquisadores completam no máximo um ensaio clínico em suas carreiras, observou. "É irreal pensar que todo mundo que usa esse sistema vai entender as definições legais de todos os termos que aparecem nele."

No entanto, para Mayo-Wilson, as instituições poderiam "investir mais na supervisão e assumir a responsabilidade pelos ensaios que elas e seus docentes realizam: "É possível que algumas pessoas encarregadas de gerenciar os registros do ClinicalTrials.gov não entendam suas responsabilidades legais, científicas e éticas, uma vez que é difícil treinar todos os investigadores que estão ou podem estar envolvidos em estudos, as grandes organizações de pesquisa deveriam ter uma equipe profissional com conhecimento relevante para supervisionar os registros de estudos".

Em resposta às descobertas do *The Scientist*, Anna Fine diz que a National Library of Medicine também trabalhará para lidar com a má interpretação das datas dos testes. "Vamos estudar formas de esclarecer e divulgar a definição" da data de conclusão primária, afirma.

A ClinicalTrials.gov "continua sendo um dos melhores e mais abrangentes registros de ensaios do mundo", diz Mayo-Wilson. Mas "sempre que você estiver trabalhando com um grande banco de dados, você deve pensar na qualidade dos dados", acrescenta. "Realmente, não há como verificar [a NLM] a honestidade da entrada de dados para todos os testes. Acho que temos que confiar na integridade das pessoas."

Nota de Salud y Fármacos: Nossa experiência na América Latina demonstra que os pesquisadores fazem mais de um ensaio clínico durante sua carreira. Alguns especialistas estão preocupados porque os pesquisadores estão realizando vários ensaios clínicos simultaneamente.

Referências

1. Offord, Catherine. Clinical Trial Registry Errors Undermine Transparency. The Scientist, 2 de agosto 2022. https://www.the-scientist.com/clinical-trial-reporting-errors-undermine-transparency-70300

Lancet abre uma investigação sobre o ensaio clínico de um anticoagulante após o relatório do BMJ

(Lancet opens investigation into anti-clotting drug trial after BMJ report)

Maryanne Demasi, 3 de janeiro de 2022

https://maryannedemasi.substack.com/p/lancet-opens-investigation-into-anti

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

Tags: RECORD4, rivoraxaban, supervisão dos ensaios clínicos, auditorias da FDA, anticoagulante, integridade dos dados dos ensaios clínicos, Turpie, sigilo da FDA.

Meu último artigo, publicado originalmente no BMJ em 30 de dezembro de 2022 [1], relatou o "ensaio Record4" que testou o rivaroxaban (Xarelto®), um anticoagulante.

O fármaco foi inicialmente aprovado nos EUA e na UE para prevenir a trombose venosa profunda após uma cirurgia de substituição do quadril e joelho, mas os reguladores, posteriormente, expandiram seu uso para incluí-lo como terapia de primeira linha para a prevenção de derrames em pessoas com fibrilação auricular, um transtorno frequente do ritmo cardíaco.

Em 2019, a FDA também aprovou a rivaroxaban para auxiliar na prevenção de coágulos sanguíneos em pacientes agudos, sem grande risco de sangramento, durante e após a internação.

Foi sugerido o uso de rivaroxaban para fins profiláticos em pacientes com covid-19 que receberam alta hospitalar e correm um alto risco de desenvolver coágulos sanguíneos.

O fármaco, apelidado de "alternativa à warfarina", foi recomendado em mais de 80 milhões de prescrições somente nos EUA. Em 2020, ficou em 10º lugar em vendas globais e gerou quase US$ 7 bilhões.

The Lancet abre uma investigação sobre o ensaio de um anticoagulante após o relatório do BMJ

Depois de conhecer-se uma investigação do BMJ sobre a supervisão que a FDA fez dos ensaios clínicos com rivaroxaban, **The Lancet** anunciou que abrirá uma investigação sobre um ensaio com esse anticoagulante.

Durante uma auditoria do ensaio clínico Record4 testando o rivaroxaban, a FDA encontrou inúmeras deficiências graves relacionadas à integridade dos dados em oito dos 16 locais de ensaios clínicos, onde o estudo foi conduzido. Mas quando o estudo foi publicado no *The Lancet* em 2009 [2], os pesquisadores não mencionaram problemas com a integridade dos dados e, desde então, foi citado mais de 1.100 vezes por outros pesquisadores que desconheciam esses problemas.

Todos os autores do Record4 declararam ter "acesso total a todos os dados e análises e confirmaram a precisão e integridade dos dados apresentados". Contudo, quando o BMJ levantou problemas de integridade de dados em outubro de 2022, o principal autor do estudo, Alexander Turpie, professor emérito de medicina na McMaster University em Ontário, disse que não sabia das violações documentadas pela FDA. Turpie e *The Lancet* disseram ao BMJ que investigariam o assunto.

Posteriormente, em nove de dezembro de 2022, mais de uma década após a publicação do ensaio Record4, *The Lancet* publicou uma correção de Turpie [3] que dizia: "Em nome do Comitê Diretivo de Record4 e meus coautores, lamento e peço desculpas pelos erros no artigo de 2009... Estamos desapontados ao saber desta informação, especialmente nesta data tardia, e é muito importante que a comunidade médica esteja ciente das imprecisões".

Subnotificação de eventos adversos

Turpie delineou alguns dos problemas identificados no relatório de auditoria da FDA, como a necessidade de excluir dados de 652 (21%) dos 3.148 participantes do estudo, porque eles podem ter sido randomizados no pós-operatório, e não de o pré-operatório, conforme declarado no protocolo e no artigo do *The Lancet*. Turpie também escreveu que 9,9% dos centros auditados que participaram do estudo Record4 não relataram eventos adversos nem eventos adversos graves.

"Os eventos adversos e eventos adversos graves na Tabela 4 ["Resultados de segurança"] não devem ser levados em consideração porque não conseguimos verificar a qualidade dos relatórios em 90,1% dos centros não auditados", escreveu. Porem, Turpie disse que "não havia preocupações com relação aos resultados primários de eficácia e segurança descritos nas auditorias da FDA e dos patrocinadores".

Na semana de 12 de dezembro, quando o *BMJ* começou a tentar descobrir se Turpie ou *The Lancet* estavam considerando retratar o estudo à luz de questões de integridade de dados, Turpie escreveu: "Acreditamos que uma publicação na seção de correspondência do *The Lancet* é suficiente". *The Lancet* concordou: "As retratações são publicadas quando a magnitude do erro é tal que um artigo de pesquisa não é mais confiável. Nesse caso, os resultados primários de eficácia e segurança não parecem afetados, então em linha com nossa política de correções, uma correção foi publicado alertando os leitores sobre as preocupações com certos dados do estudo".

No entanto, o *The Lancet* reconsiderou sua posição depois que os detalhes da revisão do FDA foram apresentados a ele pelo *The BMJ*, que está disponível no site do FDA desde antes de 2011. A revisão concluiu que os dados do estudo Record4 eram, de fato, " não confiáveis". Especificamente, a Divisão de Investigações Científicas da FDA descobriu que os eventos adversos graves não relatados no Record4 questionavam a "adequação e integridade dos dados de segurança do Record4 que haviam sido submetidos à agência" e que a avaliação dos "locais auditados ou inspecionados pela FDA concluiu que os dados não eram confiáveis, refletindo deficiências no gerenciamento de medicamentos e outras violações das boas práticas clínicas, incluindo randomização pós-operatória, falsificação, falta de registros e armazenamento inadequado dos medicamentos do estudo. .

The Lancet respondeu a esta nova informação dizendo: "As revistas de *The Lancet* levam muito a sério as questões de má conduta científica e seguem as diretrizes de boas práticas estabelecidas pelo Comitê de Ética nas Publicações (COPE). As correções no estudo Record4 foram feitas após de manter correspondência com os autores. Agora que soubemos do relatório da FDA, continuaremos a investigar e fornecer as atualizações que sejam necessárias."

Peter Wilmshurst, cardiologista consultor do Hospital Universitário Royal Stoke e denunciante de irregularidades em ensaios envolvendo produtos experimentais, também revisou o documento de revisão da FDA. Ele discorda da afirmação de Turpie de que não havia preocupações sobre os resultados primários de segurança e eficácia do estudo.

Isso não é o que a FDA concluiu. De fato, a FDA disse que não aceitava os dados do Record4 porque não eram confiáveis, e entre os problemas identificados estava a falsificação. Nesse ponto, a FDA e a empresa farmacêutica deveriam ter comunicado isso aos pesquisadores", disse Wilmshurst.

Documentação deficiente
Outro grande problema com o estudo foi a falta de documentação de efeitos adversos graves. De acordo com Wilmshurst, "o próprio Turpie disse que não era confiável a Tabela 4 que inclui os dados dos resultados de segurança. A segurança é uma parte importante de qualquer ensaio e eles perderam dois terços dos eventos adversos. Se eles passaram por alto isso, o que mais pode ter acontecido?

"Outra coisa que me chamou a atenção foi o número de pessoas que morreram durante o período do estudo. Os pesquisadores disseram que algumas mortes eram inexplicáveis. Se alguém em um ensaio clínico for operado e morre durante os 17 dias que dura o tratamento, como pode permanecer inexplicável a causa da morte?"

Em resposta às observações de Wilmshurst, Turpie disse: "A FDA não é o árbitro nacional dos Estados Unidos sobre quais dados de estudos controlados são confiáveis ou não. Muitos estudos controlados são submetidos às revistas e rejeitados como não confiáveis, depois são revisados novamente e eles podem ter o mesmo destino ou, finalmente, ser aceitos e publicados. Acreditamos que os dados do Record4 se enquadram nessa categoria: não confiáveis para o FDA, mas robustos em suas conclusões primárias de eficácia e segurança".

Ele acrescentou: "Nos EUA, a FDA não compartilha suas descobertas com os pesquisadores. Ela informa aos patrocinadores. O fato de que o diretor do estudo e seus colegas pesquisadores desconheciam os resultados da revisão da FDA até que você nos dissesse para procurá-los em 2022 fala por si só. É muito decepcionante, para não dizer, francamente, deplorável".

Wilmshurst, que recentemente pediu a retratação de outro estudo de *The Lancet*, recebeu com satisfação a decisão da revista de investigar o assunto, acrescentando que a "investigação deve ser feita rapidamente".

O patrocinador do ensaio, Janssen e Bayer (anteriormente Johnson e Johnson), afirmou que o estudo Record4 não foi a base para nenhuma das autorizações de rivaroxaban na Europa ou nos EUA para a profilaxia de trombose venosa profunda após a substituição total de quadril e joelho. “Avaliamos continuamente a segurança e a eficácia [da rivaroxaban] na prática clínica de rotina, e estudo após estudo continua confirmando a relação benefício-risco positivo observado em ensaios clínicos”, afirmou numa declaração ao BMJ.

Notas posteriores ao artigo de Maryanne:
A empresa farmacêutica defende que a FDA aprovou a rivaroxaban para a prevenção de coágulos após cirurgias de quadril e joelho porque, segundo ela, a decisão não se baseou nos dados do estudo Record4. Em vez disso, se baseou nos dados dos ensaios Record4 anteriores (1, 2 e 3).

Isto é verdade. No entanto, a FDA também inspecionou os locais dos ensaios Record 1, 2 e 3 e encontrou várias violações e defeitos, potencialmente questionando a integridade dos quatro ensaios Record que investigaram a rivaroxaban.

Veja este [LINK] para informações mais detalhadas sobre a revisão da FDA:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022406Orig1s000OtherR.pdf

Referências

1. Demasi M. Rivaroxaban: Lancet opens investigation into anticlotting drug trial after BMJ report. BMJ. 2022 Dec 30;379:o3071. doi: 10.1136/bmj.o3071. PMID: 36585025.
2. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. Lancet. 2009 May 16;373(9676):1673-80. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60734-0. Epub 2009 May 4. Erratum in: Lancet. 2022 Dec 10;400(10368):2048. PMID: 19411100.
3. Turpie AGG. Revisiting RECORD4. Lancet. 2022 Dec 10;400(10368):2047-2048. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02422-9. Erratum in: Lancet. 2022 Dec 10;400(10368):2048. PMID: 36502840.

Apesar dos avanços na transparência de dados, a FDA ainda mantendo-os em segredo

(Despite progress in data transparency, the FDA still keeps its data secret)
Maryanne Demasi, 10 de dezembro de 2022
https://maryannedemasi.substack.com/p/despite-progress-in-data-transparency
Traduzido por *Salud y Fármacos*, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: transparência nos resultados de ensaios clínicos, Vioxx, acesso a relatórios de ensaios clínicos, agências reguladoras, EMA, FDA, Health Canada, Doshi, Tamiflu, Health Canada.

A história mostra que ocultar dados de ensaios clínicos pode ser mortal.

A Vioxx é um exemplo bem conhecido de como a agência reguladora de medicamentos dos EUA ocultou informações importantes sobre os danos da droga por mais de três anos [1], antes de ser retirada do mercado e dezenas de milhares de pessoas morrerem por causa dela.

Numerosas iniciativas para melhorar o acesso aos dados de ensaios foram lançadas nas últimas duas décadas, depois que ficou claro que as publicações em revistas revisadas pelos pares eram, frequentemente, seletivas e enganosas.

Cientistas eminentes conseguiram que os reguladores de medicamentos europeus e canadenses permitissem o acesso aos dados dos ensaios, mas uma análise recente publicada no *Journal of Law, Medicine, & Ethics* [2] conclui que a FDA dos EUA continua estando atrás dos outros quando se trata de transparência de dados.

Europa na liderança

Os reguladores de medicamentos têm sido tradicionalmente os guardiões das grandes quantidades de dados de ensaios e mantendo-os ocultos do público. Mas, há mais de uma década, os esforços do professor dinamarquês Peter Gøtzsche reverteram essa situação.

Gøtzsche e seu aluno de doutorado estavam investigando os efeitos de um medicamento contra a obesidade e solicitaram dados de testes mantidos pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

"Já tínhamos fortes evidências de que as informações fornecidas pelas revistas médicas sobre a eficácia e os danos dessas drogas eram incompletas, por isso solicitamos os dados que as agências reguladoras tinham sobre as pílulas para obesidade porque estávamos convencidos de que elas nos aproximariam mais com a verdade", explica Gøtzsche.

Inicialmente, a EMA rejeitou o pedido alegando que precisava proteger informações comerciais confidenciais, mas Gøtzsche não se intimidou. Ele apresentou uma reclamação formal ao Defensor de Justiça Europeu.

Após um árduo processo de três anos, o Defensor de Justiça acusou a EMA de "má administração" por negar-se a partilhar os dados. Como foi uma acusação séria e embaraçosa [3] a EMA não teve escolha a não ser capitular.

Em 2013, a EMA anunciou [4] que facilitaria o acesso público a dados regulatórios que incluiriam os relatórios de estudos, protocolos e dados anônimos de pacientes inseridos em programas estatísticos, permitindo que qualquer pessoa analisasse, independentemente, os dados de todos os novos medicamentos que ela aprovou.

Foi um momento agridoce para Gøtzsche.

"Fiquei satisfeito com o resultado, mas também me senti um pouco traído. Quando a EMA se vangloriou de ser transparente e convenientemente falhou em informar ao público que foi forçada a tomar a decisão graças aos meus esforços e aos do Ombudsman." disse Gotzsche.

"Já estou nisso há algum tempo e sei que é exatamente assim que a indústria farmacêutica funciona. Eles encobrem seus fracassos e se gabam do que os outros os obrigam a fazer", acrescentou.

Desde então, milhões de páginas de dados de testes foram publicadas. Curiosamente, esse feito passou despercebido e a resposta da comunidade de pesquisa foi bastante morna.

Gøtzsche suspeita que isso aconteça porque a análise de documentos normativos é complexa, se requer experiência para decifrá-los e poucos pesquisadores a possuem.

“Fazer revisões sistemáticas de relatórios de estudos clínicos mantidos por agências reguladoras de medicamentos é um trabalho enorme, mas é a diferença entre produzir revisões confiáveis ou apenas revisões inúteis”, afirma Gøtzsche.

Desde então, o grupo de Gøtzsche mostrou que isso é o que acontece nas revisões de testes com antidepressivos.

Quando compararam os dados das revistas médicas com os de documentos regulamentares foram encontradas discrepâncias importantes como subnotificação de danos, incluindo tentativas de suicídio e comportamento agressivo.

O regulador canadense em destaque

Os pesquisadores acreditavam que a mudança política histórica na Europa ajudaria a desvendar documentos regulatórios em outros lugares que historicamente os mantinham ocultos.

Em 2016, Peter Doshi, professor da Universidade de Maryland e editor-chefe do *The BMJ* fez uma petição ao regulador de medicamentos do Canadá, Health Canada, para liberar dados não publicados de ensaios clínicos de antivirais para o tratamento da gripe (Tamiflu, Relenza) e três vacinas contra o vírus do papiloma humano.

Depois de alguma resistência, a Health Canada concordou em permitir o acesso de Doshi aos documentos, mas fez um acordo de confidencialidade que o impediria de tornar suas descobertas públicas.

Quando Doshi se recusou a assinar o acordo de confidencialidade, seu pedido de acesso aos dados do estudo foi negado, então ele entrou com uma ação no tribunal federal solicitando a revisão judicial da decisão do regulador.

Surpreendentemente, em 2018, no caso de Peter Doshi v. Procurador-Geral do Canadá [5], um juiz do tribunal federal decidiu a favor de Doshi [6] e do interesse público, ordenando que a Health Canada entregasse os dados do julgamento para que se realizem escrutínios independentes.

Após o veredicto, Doshi disse ao *The BMJ*: "Para mim, este caso sempre foi sobre algo mais amplo do que minha aplicação específica. Trata-se do princípio da transparência. Se meu caso estabelecer um precedente e a Health Canada começar a disponibilizar dados de ensaios clínicos para outros - prontamente e sem impor acordos de confidencialidade - essa será a verdadeira vitória."

Vale destacar que o regulador de medicamentos do Canadá deu um passo além da EMA divulgando proativamente os dados não apenas sobre envios de medicamentos aprovados, mas também sobre "submissões de medicamentos e produtos biológicos não aprovados e retirados... e as solicitudes de comercialização de dispositivos médicos de classe III e IV" [7].

E a FDA dos EUA?

A FDA dos EUA hospeda o maior repositório conhecido de dados de ensaios clínicos no mundo, mas não o compartilha proativamente.

Em 2018, a FDA lançou um novo programa piloto para publicar proativamente os relatórios de estudos clínicos para ensaios essenciais de nove medicamentos recém-aprovados, mas a agência encerrou esse programa em março de 2020 [8].

"Isso é muito típico da FDA, que tem uma grande dívida com a indústria; alguns a apelidaram de Agência que arrasta os pés quando se trata do interesse público", disse Gøtzsche.

Atualmente, o único mecanismo para conhecer os dados regulatórios para medicamentos aprovados pela FDA é enviando solicitações usando a Lei de Liberdade de Informação (*FOIA*), um processo demorado que geralmente resulta no envio de documentos com muitas rasuras (redigidos) de baixo valor.

Um estudo realizado por pesquisadores dos EUA analisou a disposição da FDA para divulgar dados [9], em comparação com outros órgãos reguladores como a EMA e a Health Canada.

Foi descoberto que, entre 2016 e abril de 2021, a EMA publicou dados de 123 produtos médicos exclusivos enquanto a Health Canada publicou dados de 73 produtos médicos exclusivos, entre 2019 e abril de 2021.

Em contraste, a FDA apenas divulgou proativamente dados que apoiam um único medicamento aprovado em 2018, demonstrando claramente que a agência não conseguiu acompanhar os reguladores europeus e canadenses.

O problema do sigilo de dados dentro da FDA ficou especialmente aparente durante a pandemia. Recentemente, relatei no *The BMJ* que a agência não havia divulgado os "sinais de segurança" da vacina contra a covid-19 que foram detectados durante o período pós-comercialização [10].

Além disso, o grupo sem fins lucrativos Professionais Médicos e de Saúde Pública pela Transparência (Public Health and Medical Professionals for Transparency) teve que processar a FDA [11] para acessar os documentos do ensaio que usou para licenciar a vacina da covid-19 Pfizer RNAm. A agência, originalmente, queria 75 anos para publicar todos os dados, mas um juiz federal negou o pedido [12] e ordenou que os documentos fossem publicados a um ritmo de 55.000 páginas por mês, o que levou, aproximadamente, 8 meses.

Devido ao uso generalizado dessa importante intervenção de saúde pública e os bilhões de dólares em fundos públicos destinados à pesquisa e desenvolvimento de vacinas [13], esses dados deveriam tornar-se públicos imediatamente.

O sigilo de dados prejudicou o sistema de saúde ao subverter a alocação de recursos destinados a assustar e minar a confiança pública. O dano causado à confiança das pessoas nas vacinas e nos medicamentos em geral será sentido por gerações e, provavelmente, prejudicará a saúde pública.

Referências

1. Amy Kapczynsk, Christopher J. Morten. The Big Data Regulator, Rebooted: Why and How the FDA Can and Should Disclose Confidential Data on Prescription Drugs and Vaccines, 109 California Law Review 493 (2021) https://californialawreview.org/print/the-big-data-regulator-rebooted/
2. Egilman, A., Kapczynski, A., McCarthy, M., Luxkaranayagam, A., Morten, C., Herder, M., . . .Ross, J. (2021). Transparency of Regulatory Data across the European Medicines Agency, Health Canada, and US Food and Drug Administration. Journal of Law, Medicine & Ethics, 49(3), 456-485. doi:10.1017/jme.2021.67
3. Gøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. BMJ. 2011 May 10;342:d2686. doi: 10.1136/bmj.d2686. PMID: 21558364.
4. EMA. Publication and access to clinical-trial data, 24 de junio de 2013 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/draft-policy-70-publication-access-clinical-trial-data_en.pdf
5. Peter Doshi (Applicant) and Attorney General Of Canada, 9 de julio de 2018 https://cdn.dal.ca/content/dam/dalhousie/pdf/sites/noveltechethics/nte-Doshi%20v.%20A-G%202018%20FC%20710.pdf
6. Iacobucci G. Canadian government ordered to release unpublished Tamiflu data in landmark ruling BMJ 2018; 362 :k3112 doi:10.1136/bmj.k3112
7. Egilman, A., Kapczynski, A., McCarthy, M., Luxkaranayagam, A., Morten, C., Herder, M., . . . Ross, J. (2021). Transparency of Regulatory Data across the European Medicines Agency, Health Canada, and US Food and Drug Administration. Journal of Law, Medicine & Ethics, 49(3), 456-485. doi:10.1017/jme.2021.67
8. FDA. FDA Continues to Support Transparency and Collaboration in Drug Approval Process as the Clinical Data Summary Pilot Concludes. 26 de marzo de 2020. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-continues-support-transparency-and-collaboration-drug-approval-process-clinical-data-summary
9. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. JAMA. 2004 May 26;291(20):2457-65. doi: 10.1001/jama.291.20.2457. PMID: 15161896.
10. Demasi M. FDA silent on covid-19 vaccine safety signals, 25 de outubro de 2022. https://maryannedemasi.substack.com/p/fda-silent-on-covid-19-vaccine-safety
11. Demasi M. Experts weigh in after suing FDA for access to Pfizer trial data, 20 de dezembro de 2021 https://maryannedemasi.substack.com/p/experts-weigh-in-after-suing-fda-for-access-to-pfizer-trial-data
12. Demasi M. FDA to release Pfizer data but the devil could be in the detail. 7 de enero de 2022. https://maryannedemasi.substack.com/p/fda-to-release-pfizer-data-but-the-devil-could-be-in-the-detail
13. Allen A. Government-Funded Scientists Laid the Groundwork for Billion-Dollar Vaccines. KHN, 18 de novembro de 2020 https://khn.org/news/vaccine-pioneers-basic-research-scientists-laid-groundwork-for-billion-dollar-pharma-products/

Sobre a qualidade da revisão de ensaios clínicos feitos pela FDA

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)

Tags: inspetores de ensaios clínicos, supervisão da FDA, sigilo nas violações detectadas pelo FDA, reclamações à FDA, FDA não investiga reclamações, colocando em risco a saúde pública, Demasi, pandemia, covid, vacinas RNAm

A continuação, resumimos um artigo que Marianne Demasi publicou no *BMJ* [1]. O artigo questiona se a FDA supervisionou adequadamente os locais de ensaios clínicos onde as vacinas e medicamentos contra a covid-19 foram desenvolvidos.

Em 25 de setembro de 2020, a FDA recebeu uma reclamação de Brook Jackson, que havia trabalhado como diretor regional do Ventavia Research Group, um CRO que conduzia ensaios clínicos da vacina de RNAm covid-19 da Pfizer. Jackson

identificou problemas em três dos locais de teste e disse ao inspetor da FDA que houve dados falsificados, problemas com a cegueira dos pacientes e atrasos no rastreamento de eventos adversos.

A FDA ignorou os problemas e não inspecionou os centros onde o ensaio em questão estava sendo conduzido. De fato, antes de autorizar a vacina de RNAm, a FDA inspecionou apenas 9 dos 153 locais onde o estudo da Pfizer foi conduzido, 10 dos 99 locais onde o estudo da Moderna foi conduzido e 5 dos 73 locais onde o remdesivir foi estudado.

Os especialistas qualificaram a supervisão dos ensaios clínicos realizados pela FDA de "grosseiramente inadequada". Eles dizem que o problema não se limita à falta de fiscalização dos produtos da covid e que quando identifica infrações o órgão também não informa o público ou às revistas científicas.
David Gortler, farmacêutico e farmacologista que atuou como revisor médico da FDA, de 2007 a 2011, e foi consultor sênior do comissário da FDA em 2019-21, disse que a FDA está "colocando em risco a saúde pública" ao não divulgar as violações descobertas durante as inspeções. de locais de ensaios clínicos. "A falta de total transparência e compartilhamento de dados impede que médicos e outros cientistas confirmem os dados de forma independente ou façam avaliações abrangentes de risco-benefício".

Entre março e julho de 2020, no auge das restrições da pandemia, a FDA interrompeu as inspeções aos centros e apenas as mais críticas foram feitas. No entanto, Gortler diz que a FDA deveria ter intensificado sua supervisão porque os produtos da covid-19 estavam sendo desenvolvidos em uma velocidade vertiginosa e seriam usados por milhões de pessoas.

Um ex-funcionário do Escritório de Investigações Criminais da FDA também expressou preocupação com a falta de resposta da agência à reclamação de Jackson, especulando que "Eles (líderes da FDA) provavelmente temiam as críticas que certamente teriam recebido por atrasar uma vacina (que eles sabiam que acabariam aprovando-a de todas formas)… O que quero dizer é que, em vez de proteger o público, os reguladores foram cúmplices".

A FDA disse que se adaptou às restrições de viagens e divulgou um projeto de orientação para conduzir avaliações regulatórias remotamente, usando mídia virtual, videoconferência e registros remotos.

Gortler, que é um inspetor credenciado pela FDA, riu da proposta. "Não dá para fazer uma inspeção à distância. É como dizer que vou parar alguém à distância. É preciso estar no local e observar todas as nuances como limpeza, organização, coordenação da equipe e até a linguagem corporal".

O problema da falta de fiscalização não se limita ao que aconteceu durante a pandemia. Um relatório de 2007 do Escritório do Inspetor Geral (OIG) do Departamento de Saúde e Serviços Humanos revelou que, entre 2000 e 2005, a FDA auditou menos de 1% dos locais de ensaios clínicos localizados nos EUA. Em resposta ao relatório, a FDA confirmou que havia criado uma força-tarefa específica e "desenvolvido novos regulamentos e orientações para melhorar a condução de ensaios clínicos e aumentar a proteção das pessoas que participam neles".

Em 2015, Charles Seife, professor de jornalismo da Universidade de Nova York, conduziu uma análise de ensaios clínicos publicados entre 1998 e 2013 que foram inspecionados pelo FDA e nos que foram detectadas práticas questionáveis.

Dos 57 ensaios clínicos que atenderam a essas características: 39% tiveram informações falsificadas ou deturpadas, 25% apresentaram problemas com relatórios de eventos adversos, 74% violaram o protocolo, 61% tiveram um manuseio inadequado ou impreciso de registros e 53% não protegeram o paciente segurança ou tiveram problemas com supervisão ou consentimento informado.

Além disso, apenas 4% dos ensaios em que houve violações significativas o mencionaram nas publicações sobre o estudo.

Em 2020, a Science analisou como a FDA tinha aplicado os regulamentos de pesquisa clínica, entre 2008 e 2019, e descobriu que a agência costumava ser descuidada, lenta e reservada. De acordo com essa investigação, a FDA raramente impunha sanções e quando avisava formalmente aos pesquisadores de que estavam infringindo a lei, muitas vezes, não conseguia garantir que os problemas fossem remediados.

A FDA ainda não sabe quantos centros de ensaios clínicos estão operando nos Estados Unidos e no exterior, um problema que o relatório do Escritório do Inspector Geral (*Office of the Inspector General - OIG)* já tinha identificado há 15 anos.

Por outro lado, Gortler disse que "a FDA deveria publicar os nomes, datas e resultados de inspeção de cada uma dessas instalações (sem rasuras) em um local acessível em seu site e não enterrá-los em algum lugar quase impossível de encontrar... O público tem o direito de saber se houve alguma violação antes de optar pelo uso de um produto regulamentado pela FDA".

Segundo um relatório do Gabinete de Prestação de Contas do Governo (Government Accountability Office) divulgado em janeiro de 2022, no ano de 2007 a taxa de rotatividade de pessoal da FDA em áreas científicas importantes foi o dobro de outras agências governamentais, o que impede a agência de cumprir sua função. Cerca de 70% dos funcionários de carreira da FDA, que trabalhavam em 2008, eram elegíveis para se aposentar até o final de 2014.

Apesar de haver centenas de milhares de centros de testes clínicos operando nos Estados Unidos e no exterior, a FDA emprega apenas 89 inspetores para garantir a qualidade e a integridade dos dados enviados à agência em solicitações de comercialização.

Ocasionalmente, o FDA descobre práticas reprováveis, como a não obtenção do consentimento informado, falsificação de dados ou violações na notificação de efeitos adversos. Embora a FDA publique seus relatórios de inspeção, o banco de dados não é exaustivo e os relatórios não são divulgados proativamente. Quando são publicados, eles têm muitos textos riscados (redações) que dificultam a vinculação de problemas a um determinado medicamento ou ensaio clínico.

A FDA geralmente não notifica às revistas ou o público sobre a má conduta ética que descobre nas pesquisas. Isso é preocupante, por exemplo, a FDA inspecionou os locais do estudo Record 4 (que estudou rivaroxaban) e identificou deficiências graves em oito dos 16 locais de estudo.

As violações foram tão numerosas e graves que a FDA excluiu o ensaio ao avaliar a comercialização do medicamento. Mas quando o estudo foi publicado no The Lancet, em 2009, não havia menção a problemas de integridade de dados e outros autores citaram o artigo mais de 1.100 vezes.

Quando o *BMJ* pediu comentários aos autores do artigo sobre o Record 4, alguns disseram que não estavam totalmente cientes dos problemas com a integridade dos dados.
Gortler considera inconcebível que a FDA retenha esta informação do público. "A imperícia deve tornar-se pública imediatamente. Não fazer isso é negligência e irresponsabilidade", diz.

Muitos dizem que a FDA precisa de mais fundos e pessoal para fazer as inspeções. No mínimo, a agência deveria inspecionar os centros quando forem feitas reclamações ou surgirem problemas. No entanto, Gortler discorda e acredita que a agência tem recursos suficientes. Com um orçamento total de US$ 6,1 bilhões em 2021, o que a agência precisa é ser mais ágil, eficiente e ter funcionários interessados em melhorar a saúde pública.

"A conclusão é que a FDA tem mais de 18.000 funcionários em tempo integral, mais do que qualquer outra agência reguladora de medicamentos, então poderia ter treinado e reequipado qualquer um para lidar com a necessidade de inspeções aumentadas", afirma. "Metade de seu orçamento, cerca de US$ 3 bilhões, é de uso discricionário, o que significa que poderia ter contratado especialistas, aposentados ou treinar novamente os funcionários existentes. Contudo, a empresa optou por não fazê-lo. A agência não funciona."

Fonte Original:

1. Maryanne Demasi. FDA oversight of clinical trials is "grossly inadequate," say experts BMJ 2022; 379 :o2628 doi:10.1136/bmj.o2628
https://www.bmj.com/content/379/bmj.o2628.full

Opinião dos editores sobre a avaliação do nivolumab: Isso deve ser enfatizado

Rev Prescrire 2022; 31 (243): 291
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: EMA, nivolumab, desempenho da EMA, resultados de ensaios clínicos.

A EMA publicou seu relatório avaliando o nivolumab (Opdivo) como tratamento adjuvante para alguns tipos de câncer de esôfago, sem fornecer os dados comparativos de mortalidade do principal ensaio clínico apresentado pela farmacêutica. Informou-se a mortalidade para todos os pacientes, mas sem especificar a mortalidade em cada grupo, ou seja, as mortes no grupo tratado com nivolumab versus as mortes no grupo placebo. A EMA alegou que os resultados não estavam disponíveis no momento em que fez a sua avaliação alegando que os dados eram "imaturos", ou seja, incompletos, porque o acompanhamento foi insuficiente.

Os dados de mortalidade "imaturos" que estavam disponíveis para as primeiras análises foram baseados em menos mortes do que o número especificado no protocolo para a análise "definitiva" e, portanto, são precários e cheios de incertezas. Os resultados obtidos após um seguimento mais longo são mais robustos. Apesar dessas limitações, por que a EMA não exige ver todos os dados disponíveis sobre mortalidade ao avaliar um antineoplásico? Depois, poderiam ter-se publicado esses dados e destacado a incerteza em torno deles.

A mortalidade não é o único critério de valoração importante em ensaios clínicos oncológicos, mas é um critério fundamental, especialmente, para os pacientes. E os profissionais de saúde e os pacientes podem tomar decisões mais informadas sobre o tratamento quando conhecem os dados obtidos sobre mortalidade nos ensaios clínicos comparativos e as limitações desses dados. Quando as farmacêuticas não submetam espontaneamente dados importantes por qualquer motivo, a EMA deveria insistir para que sejam enviados, para obtê-los e publica-los juntamente com a sua opinião e para benefício dos doentes.

Documento com recomendações sobre os elementos descentralizados dos ensaios clínicos

(Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials)
EMA, HMA, dezembro de 2022
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/mp_decentralised-elements_clinical-trials_rec_en.pdf (de livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: ensaios clínicos descentralizados, proteção dos participantes, EMA, confidencialidade da informação clínica, integridade dos dados, integridade da ciência, EMA, agências reguladoras

Introdução, escopo de aplicação e considerações gerais

Há uma tendência crescente de que os ensaios clínicos envolvendo medicamentos experimentais incluam cada vez mais procedimentos realizados fora dos tradicionais "centros de ensaios clínicos", um conceito frequentemente referido como descentralização. Além disso, nos ensaios clínicos também se utilizam, cada vez mais, as ferramentas digitais. A pandemia de covid-19 destacou a importância e a utilidade de ferramentas digitais e procedimentos descentralizados em saúde e nos ensaios clínicos.

O guia sobre a gestão de ensaios clínicos durante a pandemia de covid-19 incluiu um conjunto de recomendações tais como os ajustes ao processo de consentimento informado, distribuição de ensaios clínicos com produtos experimentais e monitorização em circunstâncias específicas. Esta orientação é específica para a crise de saúde da covid-19 na União Europeia (UE)/Espaço Econômico Europeu (EEE) e será revogada quando houver consenso de que o surto de covid-19 na UE/EEE tenha finalizado.

Esse contexto e as tendências atuais destacam a necessidade de novas recomendações abordando a introdução de elementos descentralizados ao conduzir ensaios clínicos na UE/EEE, independentemente de qualquer crise de saúde e levando em consideração que as diretrizes nacionais existentes são limitadas.

O objetivo deste documento de recomendações é atender a esse requisito. A intenção é facilitar o uso de elementos descentralizados em ensaios clínicos na UE/EEE. No entanto, deve ser garantido o nível de segurança necessário para os participantes nos ensaios, bem como a proteção de seus direitos e dignidade. Além disso, deve-se garantir a confiabilidade dos dados para sua publicação e apresentação para a tomada de decisões regulatórias.

Reconhece-se que alguns elementos descentralizados de ensaios clínicos foram adotados por algum tempo e que nem todos eles terão um impacto significativo na validade científica, integridade dos dados, relação risco-benefício ou a proteção dos direitos dos participantes do estudo.

Se um elemento descentralizado for identificado como crítico para a qualidade do ensaio, conforme definido na norma E8 do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos Humanos (ICH), se deve adotar uma estratégia proporcional para o risco e se adapte ao risco dos participantes do ensaio, à integridade da pesquisa e ao risco relacionado à confiabilidade dos resultados do estudo. Isto está em linha com as Recomendações sobre estratégias proporcionais ao risco em ensaios clínicos emitidas pelo grupo de peritos em ensaios clínicos para a aplicação do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

O documento com as recomendações abordará as funções e responsabilidades do patrocinador e investigador, o consentimento informado eletrônico, entrega de medicamentos experimentais, procedimentos domiciliares relacionados ao ensaio, gerenciamento de dados e supervisão no ambiente de ensaio clínico descentralizado. No apêndice é apresentada uma visão geral das disposições nacionais em vigor em cada Estado-Membro em relação a estes tópicos.

Ressalte-se que o apêndice das disposições nacionais é meramente indicativo, pois não é possível oferecer uma visão completa de todos os cenários em que elementos descentralizados podem ser aplicados em um ensaio clínico. Fica ao critério do Estado-Membro envolvido na avaliação de um ensaio clínico decidir se a utilização de determinados elementos descentralizados é aceitável para um ensaio clínico específico.

Os patrocinadores são encorajados a procurar aconselhamento científico através da Agência Europeia de Medicamentos (EMA, Grupo de Trabalho e Assessoramento Cientifico - SAWP), ou através das autoridades nacionais competentes, Assessoramento Cientifico Natural ou Nacional Simultâneo - (SNSA)] sobre o uso de elementos descentralizados específicos, especialmente, sobre elementos descentralizados para os quais a experiência e a evidência de seu impacto podem ser limitadas. Os promotores também podem solicitar um parecer.

Este documento de recomendações foi gerado como parte da ação prioritária 8 "Diretrizes metodológicas" da iniciativa ACT EU da Comissão Europeia (CE), dos Diretores das Agências de Medicamentos HMA) e da EMA. Foi escrito em colaboração com o Grupo de Coordenação de Ensaios Clínicos (CTCG) de diretores de medicamentos, o Grupo de Especialistas em Ensaios Clínicos da União Europeia (CTEG) e o Grupo de Trabalho de Inspetores de Boas Práticas Clínicas da EMA (GCPIWG).

Inclui amplas perspectivas da Rede Europeia de Regulamentação de Medicamentos (REM), bem como as perspectivas de representantes de pacientes e profissionais de saúde. Devido ao rápido avanço no campo dos ensaios clínicos descentralizados, espera-se que o documento evolua à medida que novos conhecimentos e experiências são adquiridos

O Canadá tem um problema com ensaios clínicos: não podemos vê-los

(Canada has a problem with clinical trials: We cannot see them)

Anmol Gupta

The Bell, 17 de outubro de 2022
https://maxpolicy.substack.com/p/canada-has-a-problem-with-clinical
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: transparência das agências reguladoras, Health Canada, transparência de ensaios clínicos, atualização do registro de ensaios clínicos, informe de resultados de ensaios clínicos, multas regulatórias, registro prospectivo de ensaios clínicos.

Como resultado da pandemia, o setor de saúde canadense está recebendo maior atenção do público, tornando a transparência científica mais importante do que nunca.

Na última década, de acordo com um estudo recente publicado em pré-impressão, apenas 3% dos ensaios clínicos canadenses foram devidamente registrados e disponibilizados ao público. Os ensaios clínicos em humanos são o principal método para avaliar a segurança e a eficácia de novas terapias, e sua transparência é vital para que reguladores, médicos e o público consigam tomar decisões com um conhecimento de causa.

Muitas das centenas de estudos que universidades e hospitais patrocinam a cada ano não são relatados porque seus resultados

são negativos ou inconclusivos. Não informar os resultados cria uma imagem incompleta e distorcida dos riscos e benefícios das novas terapias, restringe a capacidade de médicos e pacientes de tomar decisões informadas e coloca os pacientes em risco.

Por esse motivo, tanto a Associação Médica Mundial quanto a Organização Mundial da Saúde publicaram diretrizes que enfatizam o imperativo ético de que os ensaios clínicos sejam totalmente transparentes, princípios que o Canadá apoiou ou foi signatário. Até as Nações Unidas instaram os governos a agir incentivando o uso de registros públicos para divulgar os resultados dos ensaios concluídos e suspensos [1]. Apenas 3% dos estudos canadenses atendem a esses padrões internacionais de relatórios, portanto, o Canadá não está protegendo os interesses de seus pacientes e médicos.
A transparência total também é do interesse do público canadense. Com mais de $ 1 bilhão de dólares canadenses de contribuintes canalizados por meio dos Institutos Canadenses de Pesquisa em Saúde (CIHR), o público é um dos principais financiadores da pesquisa biomédica, incluindo os ensaios clínicos [2]. A baixa transparência dos estudos impede que os pesquisadores coordenem de forma eficaz, e a falta de informações facilmente acessíveis sobre estudos anteriores geralmente leva a pesquisas ineficazes e duplicadas que impedem o progresso médico.

O custo de cada ensaio clínico é estimado entre US$ 3 milhões e US$ 21 milhões [3], tornando sua repetição desnecessária em uma proposta cara. Ainda mais difíceis de quantificar são os custos para o sistema de saúde Canadá, financiado com fundos públicos, que se depara com uma assimetria de informações que o obriga a tomar decisões críticas sobre os tratamentos que financiará. O financiamento público exige resultados públicos.

Alguns pesquisadores e empresas patrocinadoras minimizaram as preocupações com as deficiências nos registros de ensaios ou na divulgação de resultados, argumentando que os estudos revisados por pares são uma maneira apropriada de comunicar os resultados dos ensaios clínicos aos responsáveis pelas tomadas de decisões necessárias.

Isso não aborda o fato de que as revistas científicas raramente publicam os resultados de ensaios incompletos, nem que as informações enviadas aos órgãos reguladores muitas vezes não são compartilhadas com profissionais de saúde e pacientes. Até mesmo investidores privados aderiram aos apelos por transparência nos julgamentos, reconhecendo que a assimetria de informações os expõe a riscos e responsabilidades [4].

Até recentemente, o Canadá não tinha uma legislação significativa exigindo que os patrocinadores registrassem estudos ou informassem suas descobertas. Em 2018, o Tri-Council[1], em sua Declaração de Política sobre Conduta Ética em Pesquisas com Seres Humanos começou a exigir que os Institutos Canadenses de Pesquisa em Saúde ou CIHR estabeleçam um registro público de todos os ensaios; no entanto, a política carece de mecanismos claros para garantir sua implementação [5].

Mais recentemente, em resposta às preocupações sobre estudos com medicamentos existentes para determinar sua eficácia no tratamento da covid-19, o CIHR divulgou informações sobre um novo processo para avaliar e relatar a adesão a essa política. Especificamente, o CIHR anunciou que irá reter o financiamento futuro de patrocinadores que não cumpram com as normas, uma estratégia usada apenas pelo Canadá [6].

Esse novo quadro político indica que o governo federal reconhece a necessidade de fazer cumprir as regulamentações. No entanto, os detalhes de como o CIHR determinará com precisão sua conformidade por meio de auto relatos e auditorias não são claros nem conclusivos, e é difícil prever como a ameaça de acesso a financiamentos futuros motivará os patrocinadores.

O Canadá não é o único país que enfrenta esse desafio. Estima-se que nos EUA [7] e na UE menos da metade dos ensaios clínicos realizados não são notificados. Se o Canadá quiser assumir a liderança na solução desse desafio, deve ir além e se tornar um regulador ativo e inovador na transparência dos ensaios clínicos. Existem três maneiras de fazê-lo:

Nomear e envergonhar
O CIHR poderia intensificar a aplicação da regra identificando e nomeando publicamente os patrocinadores que não cumprem, em vez de sua proposta atual de publicar dados anônimos sobre sua conformidade [6]. As ONGs preencheram as lacunas deixadas pelo CIHR, FDA e Comissão Europeia. Duas ONGs, *TranspariMed* e *Universities Allied for Essential Medicines* (UAEM), publicaram um relatório identificando patrocinadores institucionais específicos que não atenderam aos requisitos de relatórios e revelaram o enorme grau de não conformidade por parte das 40 maiores instituições de pesquisa médica nos EUA [9]. Em apenas dois anos após a publicação deste relatório, sem mudanças políticas significativas no nível federal, o percentual de ensaios não relatados caiu de 31% para 7% [10].

A denúncia pode ser uma ferramenta política ágil, não apenas para conscientizar os patrocinadores sobre seus não cumprimentos, mas também para exercer pressão pública e da mídia contra as universidades canadenses e sistemas de saúde que se preocupam muito com suas reputações. Contudo, não deveríamos depender de ONGs para carregar o peso desse trabalho. Com a quantidade de recursos disponíveis, o governo canadense pode começar a pressionar os patrocinadores para que cumpram imediatamente.

Registro prospectivo
A falta de registro e informação sobre ensaios clínicos se deve, em parte, ao ônus administrativo que isso acarreta para os patrocinadores. Como principal financiador de ensaios clínicos, o CIHR está em melhor posição para reduzir essa carga para os investigadores. Alguns modelos, como a estratégia *"Make It Public"* do Reino Unido, geraram mecanismos para que o registro automático de ensaios se incorpore ao processo de aprovação de bolsas [11].

O Canadá pode fazer o mesmo. Um registro prospectivo garantiria que todos os ensaios clínicos fossem publicamente visíveis antes de começarem e ajudaria ao CIHR a certificar o relatório de resultados sem ir atrás de patrocinadores que não cumprem ou depender de dados auto informados. O registro

prospectivo também criaria oportunidades para o CIHR instituir instrumentos de políticas peremptórias específicas como penalidades monetárias, para encorajar um cumprimento mais firme.

Ensaios clínicos e preparação para uma pandemia
À medida que o Canadá reflete sobre os últimos dois anos e começa a desenvolver planos estratégicos para futuras pandemias, deve reconhecer a necessidade de políticas e orientações especiais sobre a transparência em ensaios clínicos, durante emergências de saúde.

Durante as pandemias, quando revisões regulatórias aceleradas são necessárias para trazer soluções ao público o mais rápido possível, os requisitos para que os resultados dos ensaios clínicos sejam relatados dentro de 12 meses após a conclusão tornam-se inadequados. Desenvolver uma orientação clara sobre o poder que o CIHR pode ou não ter para acelerar o registro e a apresentação de informes durante as emergências de saúde pública é fundamental para uma estratégia canadense de pandemia bem pensada.

A oportunidade que se apresenta
O Canadá pode se tornar um líder na garantia de acesso público e oportuno a todos os resultados dos ensaios clínicos: os bons, os ruins e os inconclusivos. A regulamentação proposta por Canadá é um passo na direção certa, mas na estrutura atual ainda existem lacunas. O Canadá está na hora de considerar seriamente as alavancas que suas políticas colocam à sua disposição para impulsionar ações mais imediatas em nome de seus contribuintes, pacientes e médicos.

[1] O Tri-Council está formado por The Canadian Institutes of Health Research (CIHR), the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) e the Social Sciences and Humanities Research Council (SSHRC) e cuja missão é promover e apoiar a pesquisa de qualidade em várias disciplinas.

Referências

1. Report of the UNITED NATIONS SECRETARY-GENERAL'S HIGH-LEVEL PANEL ON ACCESS TO MEDICINES. Promoting innovation and access to health technologies. Septiembre 2026
2. Government of Canada. Clinical trials environment in Canada https://ised-isde.canada.ca/site/canadian-life-science-industries/en/biopharmaceuticals-and-pharmaceuticals/clinical-trials-environment-canada
3. Martin, L., Hutchens, M., Hawkins, C. et al. How much do clinical trials cost?. Nat Rev Drug Discov 16, 381–382 (2017). https://doi.org/10.1038/nrd.2017.70
4. The Economist. Trials and errors, The evidence base for new medicines is flawed. Time to fix it. The Economist, 25 de julio de 2015 https://www.economist.com/leaders/2015/07/25/trials-and-errors
5. https://ethics.gc.ca/eng/tcps2-eptc2_2018_chapter11-chapitre11.html#d
6. Canadian Institute for Health Research. New CIHR requirements for registration and public disclosure of results from clinical trials https://cihr-irsc.gc.ca/e/52810.html
7. DeVito NJ, Goldacre B. Evaluation of Compliance With Legal Requirements Under the FDA Amendments Act of 2007 for Timely Registration of Clinical Trials, Data Verification, Delayed Reporting, and Trial Document Submission. JAMA Intern Med. 2021;181(8):1128–1130. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2036
8. Inga Vesper. Europe's academics fail to report results for 90% of clinical trials. Nature NEWS 13 September 2018 https://www.nature.com/articles/d41586-018-06676-8
9. UAEM, Transparimed Clinical trial transparency at US Universities Compliance with U.S. law and global best practices 25 de marzo de 2019 https://altreroute.com/clinicaltrials/assets/download/UniversityTransparencyReport2019.pdf
10. UAEM. WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines Open Session: UAEM Statement on Clinical Trials Transparency https://cdn.who.int/media/docs/default-source/essential-medicines/2021-eml-expert-committee/open-session/os_uaem.pdf?sfvrsn=4f9586b_4
11. HRA. https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/research-transparency/make-it-public-transparency-and-openness-health-and-social-care-research/#registering

Informações sobre estudos confirmatórios de medicamentos que receberam aprovação condicional da Health Canada: um estudo transversal *(Information about confirmatory studies required for new drugs conditionally approved by Health Canada: A cross-sectional study)*

J. Lexchin

PLoS ONE 2022; 17(10): e0276672.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276672 (de livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: aprovação acelerada, Health Canada, aprovação condicional, NOC, estudos confirmatórios, atrasos nos estudos confirmatórios, incluir projeto de ensaios na Notificação, melhorar as informações na Notificação.

Antecedentes. A Health Canada aprova medicamentos condicionalmente por meio de sua política de Aviso de Conformidade com Condições (NOC/c) *(Notice of Compliance with conditions).* De acordo com esta política, as Notificações de Qualificação listam estudos confirmatórios que devem ser realizados para confirmar a eficácia do medicamento. Este estudo analisa as informações que influem nas Notificações sobre a metodologia de estudos confirmatórios e a distribuição demográfica dos participantes. Também, compara o tipo de resultados (indiretos ou clínicos) que foram usados para aprovar os medicamentos com os critérios de valoração propostos para os estudos confirmatórios.

Métodos. Uma lista de medicamentos aprovados foi obtida por meio da política NOC/c e as respectivas Notificações de duas publicações anteriores, bem como do site NOC/c da Health Canada. Os dados demográficos dos pacientes e a metodologia dos estudos confirmatórios descritos nas Notificações foram registrados e contabilizados. O resultado primário usado para aprovar os novos medicamentos foi obtido nos Resumos *(Summary Basis of Decision)* em que se baseou a decisão do site da Health Canada e comparados com os parâmetros listados nas Notificações.

Resultados. Desde o momento em que o primeiro medicamento foi aprovado no programa NOC/c, entre julho de 1998 até 18 de maio de 2022, 78 medicamentos foram aprovados usando um NOC/c. Não foi possível achar a Notificação para três dos medicamentos ou apresentavam muitas rasuras. As 75 Notificações restantes descreviam 154 estudos (mediana de 2 estudos por relatório, intervalo interquartil 1,3). Resultado, randomização e cegamento não puderam ser determinados para nenhum dos estudos em 43 (57,3%) das Notificações, 36 (48,0%) e 42 (56,0%), respectivamente.

Nenhum estudo relatou a distribuição de homens e mulheres, e o número de participantes foi informado em 23 estudos (14,9%). A previsão de conclusão dos estudos estava disponível em 36 (23,4%) de 154 e a informação para identificar os estudos estava presente em 77 (50,0%), ausente em 23 (14,9%) e pouco clara em 26 (16,9%). Resultados substitutos foram usados para aprovar 54 (84,4%) dos 64 medicamentos. Oito estudos (14,8%) confirmatórios para esses 54 medicamentos usaram resultados clínicos, 15 (27,8%) usaram resultados substitutos e 31 (57,4%) eram desconhecidos.

No caso específico dos medicamentos oncológicos, 44 foram aprovados com base em critérios de avaliação indireta e um com resultado clínico. Oito (18,2%) dos 44 medicamentos contra o câncer aprovados com resultados substitutos tiveram estudos confirmatórios que usaram resultados clínicos, 14 (31,8%) usaram critérios substitutos e para 22 (50,0%) os critérios de valoração não puderam ser determinados. O ensaio confirmatório do único medicamento oncológico aprovado com base em um resultado clínico usou um resultado indireto.

Discussão. As Notificações contêm poucas informações sobre a metodologia e os dados demográficos dos pacientes que terão que participar dos estudos confirmatórios. Os estudos confirmatórios para validar a eficácia de medicamentos, inicialmente aprovados usando resultados indiretos, continuaram usando critérios de valoração indiretos em um terço das vezes.

A Health Canada deveria desenvolver um modelo que inclua as informações a serem incluídas nas Notificações sobre estudos confirmatórios e reconsiderar o uso de estudos confirmatórios que utilizam resultados substitutos. Todos os dados foram coletados por uma única pessoa, o que pode ter introduzido um viés não intencional.

MSF publica sua primeira Política de Transparência em Ensaios Clínicos

(MSF publica su primera Política de Transparencia sobre Ensayos Clínicos)
Médicos Sem Fronteira, 28 de novembro de 2022
https://www.msf.mx/actualidad/msf-publica-su-primera-politica-de-transparencia-sobre-ensayos-clinicos/
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

No Médicos Sem Fronteiras (MSF) estamos comprometidos, publicamente, em compartilhar informações sobre ensaios clínicos incluindo seus custos.

Em 17 de novembro passado, em Médicos Sem Fronteiras (MSF), anunciamos publicamente nossa primeira Política de Transparência de Ensaios Clínicos (CTTP) na mesa redonda de MSF intitulada: Como a divulgação dos custos dos ensaios clínicos pode aumentar o acesso a produtos médicos?

A Política de Transparência de Ensaios Clínicos descreve o compromisso de Médicos Sem Fronteiras com o compartilhamento aberto de informações e custos de ensaios clínicos.

Roz Scourse, Conselheira de Políticas da Campanha de Acesso de MSF, disse: "A Política de Transparencia e Ensaios Clínicos do MSF demonstra o compromisso de nossa organização com esta questão e se espera que isso destaque por que a transparência dos ensaios clínicos é tão importante e encoraje um compartilhamento mais aberto dos custos reais de pesquisa médica e desenvolvimento (P&D) para a saúde pública".

"A falta de transparência dificulta muito do nosso trabalho de acesso a produtos médicos, portanto, ter mais informações públicas sobre os custos dos ensaios clínicos seria um passo crítico. O acesso às informações sobre os custos reais dos ensaios clínicos ajudaria a desafiar as narrativas sobre os altos custos de P&D apresentadas por muitas empresas farmacêuticas sem evidências reais e, por sua vez, apoiaria a inovação, a negociação de preços e o acesso a produtos médicos que salvam vidas para todos os que precisam eles".

Com a Política de Transparência, "Médicos Sem Fronteiras se comprometem a publicar protocolos de pesquisa, registrar ensaios clínicos, publicar dados de ensaios clínicos em formatos de acesso aberto e publicar um conjunto mínimo de custos para ensaios clínicos conduzidos por nossa organização".

Isso está de acordo com a declaração conjunta da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a divulgação pública dos resultados dos ensaios clínicos, da qual MSF é signatária, bem como com as diretrizes de informes publicados que fornecem recomendações para obter uma maior transparência dos custos dos ensaios clínicos.

Muitas corporações farmacêuticas justificam repetidamente seus altos preços de medicamentos, vacinas e ferramentas de diagnóstico alegando que grandes quantias de dinheiro são investidas em P&D desses produtos médicos. Os ensaios clínicos contribuem fortemente para os custos totais de P&D, mas atualmente há muito pouca informação disponível sobre seus custos reais (Nota sobre Salud y Fármacos: sabe-se agora que um ensaio clínico custa entre US$ 3 milhões e US$ 21 milhões).

As estimativas dos custos totais de P&D para o desenvolvimento de novos medicamentos variam de US$ 43,4 milhões a US$ 4,2 bilhões, dependendo da metodologia utilizada. O fato de essa faixa variar tanto (até 100 vezes mais) mostra como é importante estabelecer os verdadeiros custos de P&D, incluindo os ensaios clínicos.

Uma maior transparência sobre os custos dos ensaios clínicos permitiria:

- Expor os custos reais: ajudaria a gerar informações confiáveis sobre quanto realmente custam os ensaios clínicos, o que daria suporte a uma tomada de decisão certeira sobre os investimentos em P&D, especialmente em locais com poucos recursos.

- Promover a inovação: apoiar e promover a participação de atores não tradicionais em ensaios clínicos, especialmente em ambientes com poucos recursos, pois a falta de transparência de custos pode impedir alguns países e atores de realizar ou participar em ensaios clínicos. Isso, por sua vez, aumentaria a equidade no ecossistema de P&D biomédico.

- Apoiar a negociação de preços: um acesso mais equilibrado às informações sobre quanto custam os ensaios clínicos aumentaria a capacidade dos governos e provedores de tratamento de contestar as alegações da indústria sobre a necessidade de "recuperar" os altos custos de P&D por meio de preços altos, ajudando-os a regular e negociar preços de forma mais eficaz.

- Prestar contas sobre uso do financiamento: Quando os ensaios clínicos são financiados com fundos públicos pode apoiar os esforços para garantir o rendimento público sobre os investimentos públicos.

O compromisso de publicar os custos dos ensaios clínicos, conforme descrito em nossa Política de Transparência de Ensaios Clínicos, é um passo marcante, principalmente, devido à escassez de informações disponíveis sobre os custos reais dos ensaios clínicos.

Agora, desde Médicos Sem Fronteiras tentaremos publicar os custos dos ensaios clínicos que atualmente apoiamos como estudos "piloto", o que também ajudará a informar o processo de publicação de informações sobre custos dos ensaios para o MSF no futuro.

"Médicos Sem Fronteiras pede transparência nos custos dos ensaios clínicos como uma das ferramentas que podem apoiar os esforços para aumentar a equidade nos sistemas de P&D biomédicos e, posteriormente, o acesso aos medicamentos. Por isso é bom que finalmente nos comprometamos a liderar pelo exemplo", disse o Dr. Bern-Thomas Nyang'wa, diretor médico de MSF e pesquisador chefe do estudo de MSF, TB PRACTECAL.

"Nós mesmos temos um caminho a percorrer. Para começar, esperamos publicar os custos do ensaio clínico TB PRACTECAL ao mesmo tempo em que desenvolvemos algumas diretrizes de melhores práticas para informar a futura publicação dos custos dos ensaios clínicos de MSF".

Este anúncio de Médicos Sem Fronteiras ocorre em um momento em que há um crescente ímpeto político e debate sobre como os ensaios clínicos podem ser aprimorados para maximizar seus impactos na saúde pública. No centro desses esforços está a Resolução sobre Ensaios Clínicos da OMS, adotada este ano na Assembleia Mundial da Saúde (AMS).

As negociações em andamento do Acordo sobre a Pandemia da OMS também são uma oportunidade para reconhecer a importância central dos ensaios clínicos em qualquer resposta a uma pandemia. Esses e outros esforços nacionais devem exigir a divulgação pública dos custos dos ensaios clínicos, dado o papel central que o acesso a essas informações desempenharia na melhoria da equidade no ecossistema dos ensaios clínicos e na garantia do acesso a produtos médicos para todas as pessoas que precisam deles.

Na Política de Transparência de Ensaios Clínicos de MSF, um "ensaio clínico" refere-se a qualquer estudo prospectivo e de intervenção em voluntários humanos com o objetivo de gerar conhecimento. Em um ensaio clínico, os voluntários recebem intervenções de acordo com um protocolo de pesquisa predefinido. Um "patrocinador" refere-se a um indivíduo, empresa, instituição ou organização que assume a responsabilidade de iniciar, gerenciar ou financiar um ensaio clínico.

Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas do Paciente

Compreensão fragmentada: exploração da prática e o significado do consentimento informado em ensaios clínicos na cidade de Ho Chi Minh, Vietnã. *(Fragmented understanding: exploring the practice and meaning of informed consent in clinical trials in Ho Chi Minh City, Vietnam)*

Y.H.T Nguyen, T.T Dang, N.B.H. Lam, et al.

BMC Med Ethics 24, 3 (2023). https://doi.org/10.1186/s12910-023-00884-2
https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-023-00884-2#citeas
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tagss: compreensão do consentimento informado, verificar se os participantes entenderam o consentimento informado, pesquisa clínica, ética em pesquisa.

Resumo

Antecedentes. O processo de obtenção do consentimento informado em ensaios clínicos tem sido extensivamente estudado para fundamentar o processo de desenvolvimento de processos que protejam os participantes na pesquisa e estimulem sua autonomia. No entanto, garantir um processo de consentimento informado significativo continua sendo uma grande preocupação em muitos contextos de pesquisa, devido à complexidade de colocá-lo em prática e porque está entrelaçado com os fatores socioculturais.

Objetivos. Este estudo explorou as práticas e o significado do processo de consentimento informado em dois ensaios clínicos conduzidos pela Unidade de Pesquisa Clínica da Universidade de Oxford em colaboração com o Hospital de Doenças Tropicais da Cidade Ho Chi Minh, Vietnã.

Métodos. Usamos vários métodos de coleta de dados, incluindo observações diretas, entrevistas em profundidade com médicos do estudo e participantes no estudo, revisão de documentos de consentimento informado usados entre 2009 e 2018 e a observação participante com familiares dos pacientes.

Para este estudo foram recrutados sete médicos e vinte e cinco participantes de ensaios clínicos, dos quais cinco médicos e treze participantes nos ensaios completaram entrevistas em profundidade e forma realizadas vinte e duas sessões de observação direta.

Resultados. Utilizamos o conceito de "compreensão fragmentada" para descrever as nuances do entendimento sobre o processo de consentimento e desvendar as razões subjacentes aos diferentes entendimentos.

Conclusões. Nossas descobertas mostram como as práticas de consentimento informado e as diferenças na compreensão das informações do estudo são moldadas pelas características dos participantes e pelo contexto sociocultural em que os testes ocorrem.

Elementos de ensaios clínicos descentralizados que podem aumentar a participação

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)

Tags: ensaios clínicos descentralizados, aumento do recrutamento, conveniência para os participantes, distância dos centros de pesquisa, desejo de participar de ensaios clínicos.

Outsorcing publicou uma nota [1] descrevendo os aspectos de estudos descentralizados que podem atrair participantes para os ensaios clínicos. A continuação, resumimos alguns dos pontos mais importantes. Ressalte-se que, na perspectiva de Salud y Fármacos, o importante não é aumentar a participação, mas garantir a integridade das informações coletadas e proteger os seres humanos.

Também deve ser levado em consideração que as condições socioeconômicas dos EUA e da Europa são muito diferentes das dos países de baixa e média renda. Nesses países existem residências multifamiliares, com poucos cômodos, portanto não há privacidade e como Salud y Fármacos apurou em um estudo na Argentina, Brasil, Colômbia, México e Peru, há pessoas que preferem não serem visitadas em suas casas por causa do que os vizinhos poderiam pensar. Também, pode haver problemas com a plataforma para informar sobre o estado de saúde, problemas para entender o consentimento informado, problemas com smartphones porque os perdem ou roubam como aconteceu no Peru, mais de uma vez, durante o ensaio clínico. Ou seja, os resultados deste estudo não são exportáveis para outros países.

As respostas às questões realizadas neste estudo são úteis, mas não novas, já foram utilizadas em outros contextos: existem milhares de pessoas que medem a pressão em casa, as consultas médicas estão sendo feitas por telefone ou zoom nas zonas rurais já faz muitos anos, muito comuns em pediatria. Por outro lado, é fácil saber que se a consulta for com um "auxiliar de médico ou enfermeiro" é mais cômodo para eles virem a sua casa do que ir ao consultório médico, e que se for uma questão de explicar como se sente também é mais confortável fazê-lo por telefone do que ir ao consultório.

Mas isso pode não ser o caso em países de baixa e média renda, onde os pacientes em ensaios clínicos nos disseram que uma das coisas que mais os atrai sobre os ensaios clínicos é que eles são atendidos no hospital onde sabem que irão receber um bom atendimento. Isso lhes dá segurança, se sentem bem tratados porque se lembram das longas filas que tiveram que fazer quando tiveram que receber atendimento médico e do tratamento rude que receberam.

Se uma coisa é conhecida sobre ensaios clínicos, é que, com pouquíssimas exceções, os participantes de pesquisa clínica, ao terminar os ensaios, agradecem muito o excelente atendimento que receberam. Mais de uma vez eles perguntaram se há outro ensaio clínico do qual possam participar. Deve-se levar em consideração que em países de baixa e média renda a maioria dos pacientes pertence a um estrato social baixo. Com essas ressalvas, apresentamos os resultados da pesquisa.

De acordo com a pesquisa do Life Science Strategy Group (LSSG) com 800 pessoas, na América do Norte e Europa, os elementos de ensaios clínicos descentralizados que são mais atraentes para a participação são: visitas domiciliares por enfermeiros, o uso de dispositivos móveis conhecidos para relatar sua saúde e chamadas de telemedicina com um médico. Nem todos os entrevistados tinham participado de ensaios clínicos nos últimos dois anos.

Entre os 360 entrevistados e com experiência de ter participado em ensaios clínicos, 93% valorizaram como positiva a visita domiciliária por enfermeiros e é a característica dos ensaios descentralizados que mais os predispõe a participar em ensaios futuros. Usando um smartphone ou tablet para registrar dados sobre sua saúde e enviá-los por Internet. As visitas de telemedicina com médicos tiveram 83% e 82% de respostas positivas, respectivamente. Oitenta e um por cento dos entrevistados valorizaram positivamente o acesso a portais online e a entrega de tratamentos domiciliários.

Apenas 9% dos entrevistados prefeririam que fossem feitas menos coisas em casa, enquanto quase dois terços da população em geral e participantes que já haviam participado de testes prefeririam que mais coisas fossem realizadas em casa.

Esses resultados refletem o desejo dos participantes em potencial de que os ensaios clínicos sejam mais convenientes e menos onerosos, embora continuem a valorizar a interação pessoal e face a face com um médico no momento de decidir se

participarão. A interação pessoal também é importante para a satisfação do participante.

As respostas divergiram com base na frequência com que os participantes viajaram para os centros de ensaios clínicos e a distância que tiveram que percorrer.

Fonte Original

1. Taylor, Nick. Survey reveals decentralized clinical trial elements that drive participation in studies. Outsourcing, November 16,2022 https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2022/11/16/survey-reveals-decentralized-clinical-trial-elements-that-drive-participation-in-studies

Gestão de Ensaios Clínicos, Metodologia e Custos

Tendências na qualidade das evidências que apoiam as aprovações de medicamentos da FDA: Resultados de uma revisão bibliográfica

(Trends in the quality of evidence supporting FDA drug approvals: Results from a literature review)

B.L. Brown, M. Mitra-Majumdar, K. Joyce, et al

J Health Polit Policy Law 2022; 10041093. DOI: 10.1215/03616878-10041093

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

Tags: revisão acelerada, variáveis substitutas, ensaios clínicos, relaxamento dos critérios de aprovação, agências reguladoras, dados enviados às agências reguladoras.

Resumo

Contexto: Nos EUA, a aprovação de novos medicamentos deve ser apoiada por evidências significativas de ensaios clínicos "adequados e bem controlados". A FDA tem certa flexibilidade na aplicação desta regra.

Metodologia: Uma revisão sistemática de estudos foi realizada no PubMed avaliando o desenho e os resultados de ensaios clínicos que apoiaram a aprovação de medicamentos nos EUA, entre 2005-2020. Analisaram-se as características dos ensaios clínicos, os critérios de valoração utilizados e se receberam aprovação de forma acelerada.

Resultados: Entre as 48 publicações elegíveis para inclusão, 30 abordaram as características dos ensaios, 23 as variáveis substitutas e 30 as vias de aprovação regulatória. A tendência aponta para uma menor frequência de randomização, uso de duplo-cego e uso de controles ativos, com variações dependendo do tipo de medicamento e indicação. As variáveis substitutas estão se tornando mais frequentes, embora nem sempre estejam relacionadas com os melhores resultados clínicos. Os fármacos aprovados de forma acelerada geralmente usam ensaios clínicos com desenhos menos rigorosos.

Conclusões: Nas últimas duas décadas, mudou a natureza dos medicamentos avaliados, as características dos ensaios clínicos que sustentam sua aprovação e aumentou o uso de mecanismos de aprovação acelerada. Embora alguma flexibilidade nos padrões regulatórios seja importante, as mudanças nas políticas podem enfatizar a coleta de dados de alta qualidade antes ou depois da aprovação da FDA.

Como medir a dor nos ensaios clínicos

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)

Tags: indicadores, critérios subjetivos de valoração, escala para medir a dor, confiabilidade da escala para medir a dor, Bellamy.

A dor é uma experiência complexa e pessoal. No entanto, durante a maior parte do século passado, os ensaios clínicos sobre a dor basearam-se em um critério de valoração primário simples: perguntar ao participante: quanta dor sente? e pedindo-lhe para marcar a resposta "numa escala visual que vai de 1 (sem dor) a 10 (dor máxima)". A primeira dessas escalas foi usada em 1921, depois algumas variações foram introduzidas mas foi mantido o mesmo conceito.

Um artigo publicado na Pharmaceutical Technologies [1] afirma que o uso dessa escala pode produzir resultados voláteis e difíceis de reproduzir em estudos maiores. Além disso, a dor pode se manifestar de diversas formas, desde dor aguda no joelho até dor crônica nas costas, o que torna esse parâmetro não adequado para todos os casos, pois tenta comprimir uma experiência multidimensional em uma linha reta com pontuação máxima e mínima. A continuação, resumimos os principais argumentos mencionados neste artigo.

De acordo com a Pharmaceutical Technologies, alguns pesquisadores estão desenvolvendo novas escalas de dor adaptadas a problemas específicos, enquanto outros estão tentando melhorar a escala de 1 a 10 educando o paciente e intensificando o monitoramento.

Em 1988, Nicholas Bellamy validou o critério de valoração multidimensional da dor específica da artrose do quadril e joelho, usando uma escala composta de subescalas para dor, rigidez e funcionalidade. Esse critério, conhecido como WOMAC, é utilizado em ensaios clínicos que testam tratamentos para artrose. No entanto, para todos os outros tipos de dor, o critério de valoração padrão ainda é uma escala de 1 a 10.

Provavelmente, isso se deve à falta de recursos porque o desenvolvimento e a validação de um novo critério de valoração podem levar dois anos e custar US$ 2 milhões.

Dale Langford, pesquisador de dor da Universidade de Rochester, está trabalhando com a FDA e os pacientes para desenvolver um novo critério de valoração da dor desfecho de dor adaptado aos diferentes tipos específicos de dor. Essa nova escala usará uma combinação de números e descritores verbais, separando as formas agudas e crônicas de dor.

Porém, não há consenso e há pesquisadores que não são a favor da mudança porque dizem que os pacientes se sentem confortáveis com a escala que sempre foi utilizada. Eles optam por melhorar a sensibilidade da escala educando o paciente ou solicitando que ele relate seu nível de dor com mais frequência.

No entanto, Langford observa que é difícil agrupar os resultados de ensaios que mediram a dor usando essa escala, pois há diferenças em como os pesquisadores a usaram, por exemplo, descrevendo o 10 como a "pior dor" versus a "pior dor imaginável" pode afetar, substancialmente, a maneira como os pacientes interpretam e relatam seu nível de dor na escala. Por outro lado, muitos ensaios também usam diferentes períodos de recordação como 'nível de dor atual' ou 'dor média nas últimas 24 horas' e alguns usam escalas de 20 ou 100 pontos em vez de 10.

No entanto, os especialistas concordam que qualquer critério de valoração da dor deve ser complementado por um conjunto mais amplo de critérios de valoração secundários.

Fonte Original

1. Newton, William. How much does it hurt-measuring pain in clinical trials Pharmaceutical Technologies, 22 de agosto de 2022. https://pharma.nridigital.com/pharma_aug22/pain-endpoints-clinical-trials

Concordância entre dados de saúde relatados por pacientes e dados eletrônicos no estudo ADAPTABLE

(Concordance between patient-reported health data and electronic health data in the ADAPTABLE trial)

Emily C. O'Brien, Hillary Mulder, W. Schuyler Jones et al
JAMA Cardiol. 2022;7(12):1235-1243. doi:10.1001/jamacardio.2022.3844
https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2797899 (de livre acesso em inglês)
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: ensaios descentralizados, veracidade da informação clínica fornecida pelo paciente, ADAPTABLE, capacidade dos participantes de recordar informações clínicas, confiança nos dados fornecidos pelos participantes.

Pontos chave

Pergunta. As informações de saúde relatadas pelos pacientes, por meio de portais on-line, nos ensaios clínicos pragmáticos são consistentes com os dados da historia clinica eletrônica?

Descobertas. Neste estudo de concordância de um grande ensaio pragmático que analisava a eficácia comparativa em 15.076 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, a concordância de eventos cardiovasculares relatados pelos participantes com os eventos derivados das historias clinicas eletrônicas foi de baixa a moderada.

Significado. As descobertas sugerem que é necessário mais trabalho para aperfeiçoar a integração dos dados de saúde relatados por pacientes em estudos de pesquisa pragmática.

Resumo

Importância. As informações de saúde fornecidas pelos pacientes podem facilitar a captura de eventos clínicos durante os ensaios clínicos pragmáticos. Contudo, poucos dados estão disponíveis sobre a adequação do uso de dados de saúde relatados por pacientes em pesquisas de saúde em larga escala.

Objetivo. Avaliar a concordância de um conjunto de variáveis relatadas pelos pacientes e aquelas disponíveis em suas historias clinicas eletrônicas, em um ensaio clínico pragmático.

Design, ambiente e participantes: Foram usados dados de ADAPTABLE (Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-term Effectiveness), um ensaio clínico pragmático em um subestudo de concordância que fazia parte de um estudo comparativo de eficácia. O estudo randomizou 15.076 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica em uma proporção de 1:1 para receber doses altas ou baixas de aspirina, entre abril de 2016 e 30 de junho de 2019.

Medidas principais de resultados. Os dados foram avaliados quanto à concordância em quatro domínios (características demográficas, visitas, diagnósticos e procedimentos) que apareciam em duas fontes de dados: dados relatados pelo paciente e capturados por meio de um portal online e dados de fontes eletrônicas (dados de historias clinicas eletrônicas). Calculou-se a concordância global, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e estatísticas κ com IC de 95% usando as informações relatadas pelo paciente como critério padrão para características demográficas e a historia clinica eletrônica como critério padrão para os resultados clínicos.

Resultados. Informações completas foram obtidas para 15.076 pacientes, com idade média de 67,6 anos (variação de 21 a 99 anos) e 68,7% eram do sexo masculino. Usando dados relatados por pacientes como critério padrão, a concordância (κ) foi alta para raça e etnia negra e branca, mas apenas moderada para o hábito atual de fumar. Os dados da historia clinica eletrônica foram altamente específicos (99,6%), mas menos sensíveis (82,5%) para a etnia hispânica.

Em comparação com os dados da historia clinica eletrônica, as informações relatadas pelo paciente para variáveis clínicas tiveram baixa sensibilidade para infarto do miocárdio (33,0%), acidente vascular cerebral (34,2%) e sangramento grave (36,6%). O valor preditivo positivo foi igualmente baixo para infarto do

miocárdio (40,7%), acidente vascular cerebral (38,8%) e hemorragia maior (21,9%). A revascularização coronariana foi o evento mais consistente segundo a fonte de dados, com uma concordância apenas moderada ($\kappa = 0,54$) e um valor preditivo positivo. As medidas de concordância variaram segundo o centro para todas as características demográficas e vários eventos clínicos.

Conclusões e relevância. Em um subestudo de concordância de um grande ensaio pragmático que estudava a eficácia comparativa, a sensibilidade e a concordância corrigida aleatoriamente dos dados relatados por pacientes e capturados por meio de um portal on-line para eventos cardiovasculares foram de baixa para moderada. As descobertas sugerem que é necessário mais trabalho para aperfeiçoar a integração dos dados de saúde informados pelos pacientes, em estudos de pesquisa pragmática.

Conflitos de interesse

Os patrocinadores devem monitorar rigorosamente as organizações de pesquisa por contrato para evitar as ações coercitivas da FDA. *(Sponsors need to maintain robust oversight of CROs to avoid FDA enforcement action)*

Joanne S. Eglovitch

Regulatory News, 3 de novembro de 2022
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: terceirização de ensaios clínicos, CRO, organizações de administração por contrato, desempenho das CRO, supervisão das CRO, fragmentação de pesquisa clínica, cartas de advertência da FDA.

Os patrocinadores devem monitorar de perto as empresas contratadas de pesquisa clínica (CRO) para evitar as medidas coercitivas da FDA

A falta de supervisão de terceiros contratados é uma violação que aparece com frequência nas cartas de advertência da FDA aos patrocinadores, que devem supervisionar adequadamente as entidades que conduzem pesquisas clínicas em seu nome, disseram vários advogados do Centro Legal de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Law Institute FDLI), na reunião de 2 de novembro de 2022.

Também reconheceram que o ambiente do estudo clínico está se tornando mais complexo, cada vez mais atores que tradicionalmente não estavam envolvidos estão e tornando patrocinadores do estudo, tornando difícil saber quem é realmente o responsável pelo ensaio.

Os advogados também discutiram alguns dos regulamentos em que se baseia a delegação de responsabilidades do patrocinador das CRO.

Jonathan Walland, advogado sênior da Pfizer, reconheceu que os papéis dos patrocinadores e das CRO estão se tornando mais difusos, pois as entidades que conduziam a pesquisa, como as instituições acadêmicas, assumem cada vez mais o papel de patrocinadores do estudo.

Há também mais grupos de defesa de pacientes e consórcios assumindo o papel de patrocinadores. Um exemplo deste último grupo é *Accelerating COVID-19 Therapeutics Interventions and Vaccines (ACTIV)*, uma iniciativa público-privada que visa acelerar o desenvolvimento de novos tratamentos e vacinas promissores e disponibilizá-los ao público.

As cartas de advertência se concentram em uma supervisão negligente

Quem quer que sejam os patrocinadores devem estar cientes de que, de acordo com os regulamentos da FDA, eles são responsáveis pelas ações de terceiros que contratam, disse Paula Katz, advogada da *Covington & Burling*, que trabalhou anteriormente no Escritório de Conformidade do Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (CDER) da FDA.

A falta de supervisão das CRO é um tema frequente nas cartas de advertência do *Biomonitoring Research Monitoring (BIMO)* aos patrocinadores.

A falta de supervisão rigorosa pode desencadear uma solicitação de informações por parte da FDA, "Caro candidato", ou a invocação da agência de sua Política de Integridade de Solicitudes (AIP), o que é pouco frequente. Outras opções podem incluir a apreensão do produto sob investigação, a obtenção de uma ordem judicial ou a imposição de penalidades financeiras civis.

Para os patrocinadores, a violação que o *BIMO* citou com mais frequência nas cartas de advertência do CDER e o *Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)*, do ano fiscal 2021, enfocaram nos pesquisadores. Para o CBER, 74 das 86 violações se concentraram em questões relacionadas aos investigadores, enquanto para o CDER, 327 das 465 infrações se concentraram nos investigadores clínicos.

Para patrocinadores e organizações de pesquisa contratadas, alguns dos problemas *BIMO*, mais frequentes, incluíam a não apresentação de uma solicitação do novo fármaco em investigação (Investigational New Drug - IND), e ter selecionado investigadores ou monitores sem qualificação.

No caso dos pesquisadores, as observações mais frequentes foram não seguir o plano de pesquisa ou desviar-se do protocolo e não ter registros precisos da história clínica dos pacientes.

Fonte:
https://fdlievents.org/clinical-trials-full-agenda/

A Lei de Taxas sobre Medicamentos de venda com receita: Muito mais do que taxas

(The Prescription Drug User Fee Act: Much more than user fees)

Mitchell, Aaron P.; Trivedi, Niti U; Bach, Peter B.

Medical Care 2022; 60(4):p 287-293. | DOI: 10.1097/MLR.0000000000001692
https://journals.lww.com/lww-medicalcare/Abstract/2022/04000/The_Prescription_Drug_User_Fee_Act__Much_More_Than.4.aspx
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: PDUFA, influência da indústria farmacêutica na regulamentação, mudanças regulatórias favoráveis à indústria, taxas de usuário, a FDA financiada pela indústria

Resumo

Antecedentes: Em 2022, a lei de taxas para usuários da FDA (Prescription Drug User Fee Act ou PDUFA) [Nota do SyF: os usuários da FDA são, em sua maioria, empresas farmacêuticas]. Além de criar o programa de taxa de usuário que agora representa a maior parte do orçamento do Programa de Medicamentos de Uso Humano da FDA, a PDUFA introduziu durante seus 29 anos de historia várias outras mudanças na política da FDA. A dependência orçamentária da FDA em taxas de usuário pode estar oferecendo à indústria uma vantagem porque ao negociar com a PDUFA poderia exigir outras mudanças de políticas favoráveis.

Métodos: Foram revisados os textos completos de todos os projetos de lei de reautorização da PDUFA aprovados anteriormente, todos os comentários públicos que foram apresentados e as atas das reuniões para negociar a reautorização de 2022. Identificaram-se as disposições que afetam a autoridade regulatória e os processos da FDA.

Resultados: Por meio das negociações da PDUFA, uma ampla gama de mudanças na política da FDA foi introduzida, incluindo a regulamentação de evidências que devem ser submetidas para aprovar a comercialização de medicamentos, vias de aprovação aceleradas, a participação da indústria na tomada de decisões da FDA, regulamentos sobre a disseminação de informações da indústria para os fornecedores e entrada no mercado de medicamentos genéricos. As negociações de reautorização para 2022 sugerem que as prioridades da indústria incluem maior uso de evidências da prática clínica, mais certeza em relação à estrutura regulatória e maior comunicação entre a FDA e a indústria, durante o processo de aprovação de medicamentos.

Conclusões: A necessidade de reautorizar a PDUFA a cada cinco anos estabeleceu um processo legislativo recorrente que promulgou mudanças de longo alcance para a FDA, remodelando as interações e relacionamentos da agência com a indústria regulamentada. A maioria das mudanças de política promulgadas por meio da legislação PDUFA favoreceu a indústria e incluiu o relaxamento dos padrões regulatórios, a redução dos prazos de aprovação e o aumento da participação do setor na tomada de decisões da FDA. A dependência orçamentária da FDA em relação à indústria, a urgência da aprovação de cada reautorização da PDUFA para manter o financiamento ininterrupto e a participação obrigatória da indústria nas negociações da PDUFA poderiam favorecer a indústria.

Gestão de riscos de conflitos de interesse em comitês de desenvolvimento de diretrizes

(Managing risk from conflicts of interest in guideline development committees)

L. Parker, L. Bero

BMJ 2022; 379 :e072252 doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072252
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tags: diretrizes clínicas, conflitos de interesse, medicina baseada em evidências, risco de conflito de interesse, mitigar o risco de conflito de interesse, eliminar o risco de conflito de interesse.

Mensagens chave

• O risco de tomar decisões enviesadas por um conflito de interesses depende do contexto e da natureza e extensão do conflito.

• A divulgação de conflitos de interesse pelos membros do comitê que desenvolverá as diretrizes não é suficiente para reduzir o risco de decisões tendenciosas.

• Os conflitos de interesse devem ser classificados de acordo com seu risco de influenciar as decisões de um guia específico e medidas apropriadas devem ser tomadas para mitigar esse risco.

• As estratégias para reduzir o risco incluem a eliminação de conflitos, a recusa de membros de comitês de tomada de decisão específicos e a exclusão de indivíduos conflitantes dos cargos de tomada de decisão.

A aplicação da abordagem de gestão baseada em risco leva tempo (e as avaliações de conflitos de interesse geralmente precisam ser feitas dentro de prazos rígidos) e, às vezes, dinheiro. Por exemplo, algumas organizações podem exigir um avaliador de conflitos de interesse ou um comitê de especialistas para identificar, qualificar e gerenciar conflitos. Uma política governamental deve estabelecer quem é responsável por supervisionar a identificação e gestão de conflitos de interesse. Idealmente, o processo de revisão de interesse e a matriz de risco deveriam ser disponibilizados ao público. As publicações de guias devem incluir a política usada para gerenciar conflitos de interesse.

O gerenciamento de conflitos de interesse por meio de um modelo baseado no risco específico para uma guia resulta em um processo transparente que pode ser aplicado igualmente a todos os possíveis membros do comitê. Ir além da divulgação e adotar métodos ativos e predefinidos de eliminação ou gerenciamento de conflitos de interesse para reduzir o viés garantirá que as diretrizes sejam baseadas nas melhores evidências disponíveis e não em interesses comerciais.

"Lisa Parker e Lisa Bero apresentam um modelo de gerenciamento de risco baseado não apenas em dados empíricos, mas também na experiência pessoal de gerenciar conflitos de interesse em vários ambientes. Com frequência se perde a nuance de abordar as revelações imperfeitas e incompletas que recebemos, o contexto do conflito de interesse, etc. As pessoas que têm uma visão errada do que são conflitos de interesse e tendem a ver conflitos onde não há nenhum se esforçam para expulsar de comitês as pessoas que discordam deles usando as "regras" de conflitos de interesse".

O artigo descreve o caso de um membro do comitê cujo único conflito era ter um filho adolescente que trabalhava em uma rede de padarias nos finais de semana. Uma pessoa com a visão errada argumentou que ele deveria ser removido do comitê por causa de seus "laços com a indústria". Os conflitos de interesse são usados como uma pista falsa para eliminar pessoas que são realmente especialistas. Os autores acreditam que o ideal seria eliminar os conflitos de interesse e, se não, administrar os conflitos de forma eficaz, mas ficam chateados ao ver como se perverte o sistema.

Acusam a agência de saúde dos EUA de ceder à indústria farmacêutica com seu novo guia sobre opioides

(US health agency accused of bowing to drug industry with new opioid guidance)

Chris McGreal

The Guardian, 17 de dezembro de 2022
https://www.theguardian.com/us-news/2022/dec/17/cdc-accused-opioid-guidelines-drug-industry-pressure
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2023; 1(1)*

Tagss: CDC, pressão da indústria farmacêutica, dose máxima de opioides, crise de opioides, opioides, interferência da indústria, guia de prescrição de opioides, Purdue Pharma.

Os médicos afirmam que a orientação mais permissiva dos CDC, que ignora as medidas de segurança, coloca vidas em perigo à medida que a epidemia de opioides continua a se espalhar pelo país

Após a publicação de um novo guia, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) foram acusados de ceder às pressões da indústria farmacêutica, já que segundo os médicos, esse guia põe em risco a vida das pessoas porque reduz os alertas sobre os perigos da prescrição de opioides.

As últimas diretrizes do CDC geraram controvérsia após a remoção de limites específicos de dose e duração da prescrição do resumo das principais recomendações usadas pelos médicos.

O Dr. Kenneth Scheppke, secretário adjunto de Saúde de Flórida, estava tão preocupado que emitiu uma declaração pública acusando o CDC de "jogar ao mar" os limites usados na orientação anterior, publicada há seis anos. Scheppke disse ao The Guardian que está preocupado que a mudança possa custar vidas em um momento em que os EUA continuam lutando contra a pior epidemia de drogas de sua história, alimentada por opioides.

"Está bem claro para mim que eles atenuam algumas recomendações realmente boas e fortes que tinham as diretrizes de 2016, quando alertaram aos prescritores contra a prescrição excessiva desses opioides e realmente não consigo ver um bom motivo para remover essas duas advertências", disse.

"Os EUA é o país com mais prescrições de opioides per capita no mundo e nossos números de overdose certamente refletem isso. O que me preocupa é a aparente modulação do alerta para meus colegas em todo o país sobre os perigos de prescrever opioides por muito tempo ou em uma dose muito alta. Isso realmente não ajuda no alívio da dor, mas aumenta drasticamente o risco de overdose e morte".

O Dr. Andrew Kolodny, presidente da *Physicians for Responsible Opioid Prescription*, vê a mão da indústria farmacêutica por trás da mudança. Kolodny testemunhou em processos judiciais contra fabricantes de opioides por sua participação no aumento da epidemia de opioides, aumentando suas vendas e fazendo falsas alegações sobre sua segurança e eficácia.

Entre eles está a *Purdue Pharma*, fabricante do *OxyContin*, um poderoso narcótico que desencadeou a epidemia de opioides nos Estados Unidos, juntamente com a estratégia de marketing da empresa para tornar os medicamentos amplamente prescritos.

Kolodny disse que documentos judiciais mostram que a indústria farmacêutica calculou quanto custaria a orientação dos CDC de 2016 se os médicos seguissem as recomendações para limitar a prescrição de pílulas de alta dosagem.

"Os produtos de dosagem mais alta trouxeram a maior margem de lucro. A pílula de dosagem mais alta custa apenas alguns centavos a mais para ser produzida, mas eles a vendem por quase o dobro do que recebem por pílula ou receita. Portanto, a indústria lutou muito para bloquear a publicação da diretriz de 2016 e, quando isso falhou, eles fizeram tudo o que puderam para torná-la polêmica. E funcionou", disse.

A orientação mais recente do CDC, divulgada em novembro de 2022, chega em um momento em que os EUA continuam a lidar com dezenas de milhares de mortes por overdose de opioides a cada ano, bem como as consequências do vício para outras pessoas viciadas em drogas e suas famílias.

O maior assassino de hoje é o potente opioide artificial fentanil, que é fabricado ilegalmente. No ano passado, foi ligado à morte de mais de 70.000 americanos. Mais adultos americanos com menos de 45 anos morrem de overdose de drogas do que de acidentes de carro e suicídios.

Mas os opioides prescritos têm sido o impulsionador da epidemia nos Estados Unidos por mais de uma década e continuam a ceifar vidas.

O guia do CDC de 2016 pretendia impedir que mais americanos se viciassem em medicamentos prescritos e conter o fluxo de opioides ilícitos como heroína e fentanil. Estabelecia limites para as doses e a duração da prescrição de opioides.

Esses limites são mantidos no texto da diretriz mais recente, mas são excluídos do que é conhecido como "Quadro Três de Recomendações", um resumo da diretriz que, segundo Scheppke, é a única coisa que a maioria dos médicos lê.

A pesquisa mostrou que as taxas de overdose de opioides eram maiores onde os programas de tratamento com opioides estavam mais amplamente disponíveis.

"Eles não vão ler toda a enorme quantidade de informações contidas no texto, que menciona o fato científico de que doses acima de certo nível têm benefício mínimo e um risco muito maior de overdose e morte", disse.

"A diretriz de 2016 recomendou aos médicos que prescrever para dor aguda por menos de três dias era geralmente razoável. Raramente, se precisam mais de sete dias".

Essa advertência direta não aparece nas recomendações do último documento.

Scheppke também discorda da última advertência de que os opioides "apresentam um risco potencial considerável".

"Não há nada de potencial", disse, observando que as orientações anteriores afirmavam, fortemente, que o risco existia.

Kolodny disse que desde o início a indústria farmacêutica resistiu às restrições oficiais às prescrições de opioides.

“Em 2016, foi especialmente importante porque o marketing da indústria farmacêutica, disfarçado de educação médica, por muitos anos impulsionou essa noção de que não há limite máximo para as doses de opioides, que podem ser tão altas quanto necessário", disse Kolodny.

“Esse limite de dose superior no guia de 2016 foi o que mais preocupou a indústria”.

Em 2018, a senadora Claire McCaskill divulgou um relatório detalhando como os fabricantes de opioides gastaram milhões de dólares financiando grupos de fachada, inclusive para se opor à orientação original do CDC. A *Purdue Pharma* doou US$ 500.000 para a *Washington Legal Foundation*, que anteriormente defendia a indústria do tabaco, para lançar um processo legal contra eles.

Kolodny afirmou que quando isso não funcionou, a indústria de opioides atacou as orientações do CDC dizendo que estava levando os pacientes ao suicídio porque os médicos privavam os pacientes de opioides e os forçavam a viver com dores excruciantes.
Tanto Scheppke quanto Kolodny contestam essa afirmação, embora reconheçam que existe um problema muito real de pacientes dependentes de opióides em altas doses e que requerem tratamento para a dependência e a síndrome de abstinência.

Kolodny disse que isso levou alguns pacientes com a síndrome de abstinência a cometerem suicídio, mas a indústria farmacêutica usou grupos de fachada para exagerar o número de mortes e atribuí-las à falta de tratamento da dor em uma tentativa de pressionar o CDC a relaxar suas recomendações.

"Este é um assunto muito sério. Mas o que os defensores dos opioides, muitos deles vinculados com a indústria mesmo que o admitam ou não, impulsionaram essa falsa narrativa sobre a epidemia de suicídio, de modo a fabricar uma reação contra a orientação do CDC, confirmou.

"A ideia de que existem pacientes que estão perdendo o acesso a um tratamento eficaz e, portanto, não têm escolha a não ser cometer suicídio porque sofrem muito é uma ilusão. Mas a ideia de que alguém no contexto de uma síndrome de abstinência aguda cometeria suicídio poderia ser real porque é, certamente, insuportável."

O que é necessário, disse Scheppke, não é enfraquecer as diretrizes de prescrição, mas melhorar o tratamento de pessoas dependentes de opioides.

O CDC foi contatado para fazer comentários.