

# **Boletim FÁrmacos: *Ensaaios Clínicos***

*Boletim eletrônico para promover  
o acesso e o uso adequado de medicamentos*

<https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines-portugues/>



**SALUD  
Y FÁRMACOS**

**Volume 2, número 2, maio 2024**



**Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos** é um boletim eletrônico da **organização Salud y Fármacos** que é publicado em português quatro vezes por ano: nos meses de: fevereiro, maio, agosto e novembro.

#### Editores

Fernando Hellman, Brasil  
Núria Homedes Beguer, EUA

#### Conselheiros de Ética

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

#### Assessor de Publicidade e Promoção

Adriane Fugh-Berman

#### Correspondentes

Rafaela Sierra, América Central  
Steven Orozco Arcila, Colômbia  
Raquel Abrantes, Brasil

#### Webmaster

People Walking

#### Equipe de Tradutores

Antonio Menezes  
Corina Bontempo Duca de Freitas  
Fernando Hellmann

#### 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 medicamento; ensaios clínicos; ética em pesquisa; dispensação e farmácia; comportamento da indústria; boas práticas e práticas questionáveis no uso e promoção de medicamentos. Também publica notícias sobre congressos e workshops que serão ou já foram realizados sobre o uso adequado de medicamentos. **Boletim Fármacos** inclui uma seção que apresenta resumos de artigos publicados sobre estes tópicos e uma seção bibliográfica de livros.

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, de preferência em formato Word ou RTF, para Fernando Hellmann (fernando.hellmann@ufsc.br). Para resenhas de livros envie uma cópia para Fernando Hellmann, Rua Heitor Luz, 97 Ap 1004. CEP 88015-500 Florianópolis, SC, Brasil. ISSN 2833-0471 DOI: 10.5281/zenodo.11128040

## Índice

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)

---

### Novidades sobre a Covid

---

- A obrigação ética da pesquisa durante emergências de saúde pública: Insights sobre a pandemia de COVID-19**  
Barosa M, Jamrozik E, Prasad V. 1
- A prontidão dos comitês de ética em pesquisa na Ásia em resposta à pandemia da COVID-19: Uma pesquisa em vários países [versão 1; aguardando revisão por pares].**  
Karbwang J, Torres CE, Navarro AM et al. 1

---

### Ferramentas Úteis

---

- EUA. Construindo uma representação mais detalhada dos resultados de ensaios clínicos da ClinicalTrials.gov**  
Shi X, Du J. 2
- Uma nova perspectiva dos valores P para ensaios clínicos randomizados**  
Erik van Zwet, Andrew Gelman, Sander Greenland et al. 2

---

### Globalização e Ensaios Clínicos

---

- O primeiro Fórum Global de Ensaios Clínicos da OMS apresenta uma visão global para uma infraestrutura sustentável de pesquisa clínica**  
Irène Lengui 3
- O Reino Unido investe £400 milhões em ensaios clínicos**  
Salud y FÁrmacos 4

---

### Ensaios Clínicos e Ética

---

- O estudo clínico do simufilam da Cassava Sciences deve ser interrompido.**  
Salud y FÁrmacos 4

---

### Comitês de Ética em Pesquisa

---

- Comitês de Ética em Pesquisa na Cidade Autônoma de Buenos Aires: Quatorze anos após a implementação da Lei 3301**  
Cecilia Quattrucci, Andrés Martín Pereira, Agustina L. Galletti et al. 5
- Ética e compliance após a aprovação de ensaios clínicos. O Papel dos Comitês de Ética em Pesquisa**  
Shereen Annmarie Cox née Dawkins 6

---

### Políticas, Regulação, e Disseminação de Resultados

---

- Diretrizes internacionais sobre boas práticas de governança para instituições de pesquisa**  
CIOMS 2023 6
- Relatórios de ensaios randomizados fatoriais: Extensão da Declaração da CONSORT de 2010**  
Kahan BC, Hall SS, Beller EM, et al. 7
- Publicação de Resultados de Ensaios Registrados com Protocolos de Estudo Publicados, 2011-2022**  
Vorland CJ, Brown AW, Kilicoglu H, Ying X, Mayo-Wilson E. 7
- Cumprindo a Promessa das Evidências do Mundo Real**  
Robert M. Califf, 8

<b>Comparação de duas avaliações de dados do mundo real e de evidências do mundo real para a tomada de decisão regulatória</b> Yuan L, Rahman M, Concato J.	8
<b>Acessibilidade a relatórios de ensaios clínicos que dão suporte a aprovações de medicamentos: um estudo transversal</b> Hopkins AM, Modi ND, Rockhold FW, Hoffmann T et al.	9
<b>Publicação de protocolos de ensaios clínicos</b> Prescrire International 2023; 32 (252): 251	9
<b>Plataforma multi-stakeholder proposta para melhorar ensaios clínicos na União Europeia</b> Prescrire International, 2023; 32(254): 307	10
<b>Disponibilidade dos resultados de ensaios clínicos registrados nos Registros Clínicos da UE: estudo transversal de auditoria</b> DeVito NJ, Morley J, Smith JA, et al	11
<b>Notificação de eventos adversos nos ensaios clínicos aleatorizados para mieloma múltiplo</b> Najjar M, McCarron J, Cliff ERS, et al.	12
<b>Estudo acha uma enorme brecha entre os dados dos ensaios clínicos e os resultados no tratamento de mieloma múltiplo na prática clínica</b> Mary Caffrey	12
<b>Possíveis mudanças legislativas às regulamentações brasileiras de ensaios clínicos</b> Salud y Fármacos	14
<b>EUA: Participação e transparência da indústria nos ensaios clínicos mais citados, 2019-2022</b> Siena LM, Papamanolis L, Siebert MJ, Bellomo RK, Ioannidis JPA.	14
<b>A FDA publica um banco de dados que identifica os responsáveis por ensaios clínicos que não informam os resultados</b> Salud y Fármacos	15
<b>Melhoria do Registro e Relato Oportunos, Precisos e Completos de Informações Resumidas de Resultados em ClinicalTrials.gov Iniciativa de Transformação de Ensaios Clínicos [CTTI]</b> 2024 CTTI Report	16
<b>EUA. Guias da FDA relacionados com os dados do mundo real e com a evidência do mundo real</b> Salud y Fármacos	16
<b>A FDA atualiza os requisitos do consentimento informado dos ensaios de risco mínimo</b> Salud y Fármacos	17
<b>Avaliação de Risco-Benefício para Novos Medicamentos e Produtos Biológicos. Guia para a indústria</b> FDA, octubre 2023	18
<b>Europa. Experiências e desafios com o novo Regulamento Europeu de Ensaios Clínicos</b> Patrick-Brown TDJH, Bourner J, Kali S. et al.	18
<b>Regras de transparência revisadas para o Sistema de Informação de Ensaios Clínicos da UE [CTIS]</b> EMA, 6 de octubre de 2023	19
<b>Peru. Decreto Supremo que altera e incorpora vários artigos no Regulamento de Ensaios Clínicos, aprovado pelo Decreto Supremo nº 021-2017-SA. Decreto Supremo nº 028-2023-AS</b> Gobierno do Peru	20
<b>Reino Unido. Novas diretrizes para ensaios clínicos são definidas para aumentar a transparência e apoiar o progresso no desenvolvimento de novas terapias</b> Institute of Cancer Research, 20 de octubre de 2023	21

---

## **Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas dos Pacientes**

---

<b>O caminho para a objetividade na avaliação ética: legibilidade como parte da compreensão dos formatos de consentimento informado</b> Verástegui E, Páez R, Arrieta O.	23
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

<b>E se os participantes de ensaios soubessem que suas contribuições seriam inúteis? —Um chamado para impulsionar o cumprimento dos requerimentos dos relatórios de ensaios</b> Elise Gamertsfelder, Leeza Osipenko	23
<b>Os desafios e potenciais soluções para alcançar um consentimento significativo entre os participantes de pesquisas no norte da Tailândia: um estudo qualitativo</b> Greer RC, Kanthawang N, Roest J. et al.	24
<b>Reino Unido: Como o NICE (Instituto Nacional para a Saúde e Excelência dos Serviços de Saúde do National Institute for Health and Care Excellence) gerencia os potenciais conflitos de interesse de especialistas em pacientes</b> NICE, 8 de agosto de 2023	25
<b>Mal-entendidos terapêuticos na pesquisa moderna</b> Heynemann S, Lipworth W, McLachlan SA, Philip J, John T, Kerridge I	26

---

### **Gestão dos Ensaios Clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de interesse**

---

<b>Avaliando os pesos e benefícios para o paciente; Uma década de ensaios clínicos com cabozantinibe</b> Hughes GK, Sajjadi NB, Gardner B, Ramoin JK, Tuia J, Haslam A, Prasad V, Vassar M.	26
<b>Sobrevivência livre de progressão, sobrevivência livre de doença e outros endpoints de avaliação compostos em oncologia: é necessário melhorar os relatórios</b> Walia A, Tuia J, & Prasad V.	27
<b>Portugal. Gestão de Risco em Ensaios Clínicos: Avaliação das Atuais Práticas nos Locais de Ensaios Clínicos Portugueses</b> Vale M, Leite F, Madeira C.	27
<b>ACELYRIN, INC. Apresenta Atualização sobre o Programa de Desenvolvimento Clínico Izokibep</b> Acelyrin, Inc 27 de noviembre de 2023	28
<b>ATUALIZAÇÃO: A Nektar acusa a Lilly de ter feito uma análise inadequada do eczema com ensaios clínicos de psoríase no processo</b> Nick Paul Taylor	29
<b>CRO se defende das acusações da Pfizer</b> Salud y Fármacos	30

---

## Novidades sobre a Covid

### A obrigação ética da pesquisa durante emergências de saúde pública: Insights sobre a pandemia de COVID-19

(*The Ethical Obligation for Research During Public Health Emergencies: Insights from the COVID-19 Pandemic.*)

Barosa M, Jamrozik E, Prasad V.

*Med Health Care and Philos* (2023). <https://doi.org/10.1007/s11019-023-10184-6>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11019-023-10184-6> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** equiponderação, pandemia, pesquisa clínica durante pandemias, pesquisa clínica em emergências de saúde, evidência clínica, medicina baseada em evidências

Em tempos de crises, líderes da saúde pública podem alegar que ensaios de intervenções em saúde pública são antiéticos. Uma razão para essa afirmação pode ser que a equiponderação (*equipoise*) — isto é, uma situação de incerteza e/ou desacordo entre especialistas sobre a evidência a respeito de uma intervenção — foi perturbada por uma mudança na visão coletiva de especialistas.

Alguns podem afirmar que a equiponderação é perturbada se a maioria dos especialistas acredita que intervenções emergenciais de saúde pública têm mais chances de serem mais benéficas do que prejudiciais. No entanto, tais crenças nem sempre são justificadas: onde pesquisas de alta qualidade não foram conduzidas, frequentemente há uma considerável incerteza residual sobre se as intervenções oferecem benefícios líquidos. Neste ensaio, argumentamos que pesquisas de alta qualidade, nomeadamente por meio de ensaios randomizados bem projetados, são eticamente obrigatórias antes, durante e após a

implementação de políticas em emergências de saúde pública (ESP).

Defendemos que esse padrão se aplica tanto a intervenções farmacêuticas quanto não farmacêuticas, e elaboramos uma conta de equiponderação que captura características-chave de debates na recente pandemia. Construímos nosso caso analisando estratégias de pesquisa empregadas durante a pandemia de COVID-19 em relação a medicamentos, vacinas e intervenções não farmacêuticas; e fornecendo respostas a possíveis objeções.

Por fim, propomos uma reforma na política de saúde pública: sempre que uma política implementada durante uma ESP não for baseada em evidências de alta qualidade de que os benefícios esperados superam os prejuízos, deve haver uma abordagem planejada para gerar evidências de alta qualidade, com revisão de dados emergentes em pontos de tempo predefinidos.

Esses pontos de tempo predefinidos garantem que os formuladores de políticas pausam para revisar evidências emergentes e considerar cessar políticas ineficazes ou até mesmo prejudiciais, melhorando assim a transparência e responsabilidade, bem como permitindo o redirecionamento de recursos para intervenções mais eficazes ou benéficas.

### A prontidão dos comitês de ética em pesquisa na Ásia em resposta à pandemia da COVID-19: Uma pesquisa em vários países [versão 1; aguardando revisão por pares].

(*The readiness of the Asian research ethics committees in responding to the COVID-19 pandemic: A multi-country survey [version 1; awaiting peer review]*).

Karbwang J, Torres CE, Navarro AM et al.

*F1000Research* 2024, 13:19 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.143138.1>)

<https://f1000research.com/articles/13-19> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** revisão ética em tempos de pandemia, capacidade dos CEP para responder a pandemias, SIDCER, desempenho dos CEP

#### Resumo

##### Antecedentes.

A COVID-19 é uma doença infecciosa altamente desafiadora. Os comitês de ética em pesquisa (CEPs) enfrentam desafios ao revisar pesquisas sobre esta nova doença pandêmica sob um cronograma apertado e pressão pública. Este estudo teve como objetivo avaliar as respostas e revisões dos CEPs durante o surto em sete países asiáticos onde as redes da Iniciativa Estratégica para o Desenvolvimento da Capacidade em Revisão Ética (SIDCER) estão ativas.

**Métodos.** A pesquisa online foi conduzida em sete países asiáticos de abril a agosto de 2021. Dois conjuntos de questionários online foram desenvolvidos, um conjunto para os presidentes/secretários e outro conjunto para os membros dos CEPs.

Os perfis dos CEPs obtidos dos membros são descritivos por natureza. Os dados dos presidentes/secretários foram comparados entre os CEPs com avaliação de qualidade externa (CEPs Reconhecidos pela SIDCER, SR-CEPs) e sem avaliação de qualidade externa (CEPs Não Reconhecidos pela SIDCER, NSR-CEPs) e analisados usando o teste Qui-quadrado.

**Resultados.** Um total de 688 membros de CEPs e 197 presidentes/secretários de CERs participaram da pesquisa. A maioria dos CEPs possui procedimentos operacionais padrão (POPs), e tem experiência em revisar todos os tipos de protocolos, mas 18,1% não tinha experiência em revisar protocolos de COVID-19. A maioria dos membros dos CEPs necessita de treinamento específico sobre a revisão de protocolos de COVID-19 (93%). Em resposta ao surto, os CEPs utilizaram revisões online, aumentaram a frequência das reuniões e adotaram CEP único/central. Todos os SR-CEPs tinham uma composição de membros conforme exigido pelas diretrizes de ética da Organização Mundial da Saúde, enquanto alguns NSR-

CEPs careciam de membros não afiliados e/ou leigos. Os SR-CEPs revisaram mais protocolos de desenvolvimento de produtos relacionados à COVID e indicaram desafios na revisão de risco/benefício e vulnerabilidade (0,010), formulário de consentimento informado (0,002) e privacidade e confidencialidade (P = 0,020) do que os NSR-CEPs.

**Conclusões.** Os CEPs pesquisados tinham conhecimento geral sobre a operação dos CEPs e desempenharam um papel significativo na revisão de protocolos de desenvolvimento de produtos relacionados à COVID-19. Ter redes ativas de CEPs entre as regiões para compartilhar informações e recursos atualizados pode ser uma das estratégias para promover a prontidão para futuras emergências de saúde pública.

## Ferramentas Úteis

**EUA. Construindo uma representação mais detalhada dos resultados de ensaios clínicos da ClinicalTrials.gov** (*Constructing a finer-grained representation of clinical trial results from ClinicalTrials.gov*)

Shi X, Du J.

*Sci Data* 2024;11(41) <https://doi.org/10.1038/s41597-023-02869-7>

<https://www.nature.com/articles/s41597-023-02869-7#citeas> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** viés de publicação, PICO, informar os resultados de ensaios clínicos

Ensaios clínicos randomizados são essenciais para a avaliação de intervenções clínicas; no entanto, a divulgação seletiva e o viés de publicação em periódicos médicos têm prejudicado a integridade do sistema de evidências clínicas. A ClinicalTrials.gov serve como um repositório valioso e complementar, mas sintetizar informações a partir do mesmo segue sendo um desafio. Este estudo apresenta um conjunto de dados selecionados que vai além da estrutura tradicional da PICO. Ele vincula a eficácia aos resultados de segurança ao nível do grupo experimental em cada ensaio e os conecta com todos os ensaios por meio de um gráfico de conhecimento. Essa nova representação preenche com eficácia a lacuna entre as

informações pesquisáveis descritas de forma geral e os resultados relatados especificamente detalhados, porém subutilizados, e promove uma compreensão de dupla face dos efeitos intervencionistas. Aderindo ao princípio "calcule uma vez, use muitas vezes", o conjunto de dados estruturado irá aprimorar a reutilização e a interpretação dos dados de resultados da ClinicalTrials.gov. Seu objetivo é facilitar a síntese mais sistemática de evidências e a avaliação da tecnologia da saúde, incorporando resultados positivos e negativos, distinguindo biomarcadores, resultados relatados pelo paciente e *endpoints* clínicos, além de equilibrar os resultados de eficácia e segurança de uma dada intervenção médica.

Para ler em inglês sobre o sistema PIC você pode acessar este link [https://libguides.mssm.edu/ebm/ebp\\_pico](https://libguides.mssm.edu/ebm/ebp_pico)

## Uma nova perspectiva dos valores P para ensaios clínicos randomizados

(*A New Look at P Values for Randomized Clinical Trials*)

Erik van Zwet, Andrew Gelman, Sander Greenland et al.

*NEJM Evid* 2024;3(1) DOI: 10.1056/EVIDoa2300003

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

### Resumo:

#### Antecedentes:

Examinamos os resultados de eficácia primária de 23.551 ensaios clínicos randomizados do Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas (Cochrane Database of Systematic Reviews).

#### Métodos:

Nós estimamos que a grande maioria dos ensaios tem poder estatístico muito menor para reais efeitos do que os 80 ou 90% para os valores de efeito apresentados. Consequentemente, as estimativas "estatisticamente significativas" tendem a superestimar seriamente os reais efeitos do tratamento, os resultados "não significativos" muitas vezes correspondem a efeitos importantes e os esforços para replicar muitas vezes não conseguem atingir a "significância" e podem até parecer contradizer os resultados iniciais. Para resolver esses problemas, reinterpretamos o valor P em termos de uma

população de referência de estudos que estão, ou poderiam ter estado, no Banco de Dados Cochrane.

#### Resultados:

Isso leva a um guia empírico para a interpretação de um valor P observado de um ensaio clínico "típico" em termos do grau de superestimação do efeito reportado, da probabilidade de o sinal de efeito estar equivocado e do poder de previsão do ensaio.

#### Conclusões:

Tal interpretação fornece informações adicionais sobre o efeito sendo estudado e pode proteger os pesquisadores médicos contra interpretações ingênuas do valor P e tamanhos de efeito superotimistas. Já que muitos campos de pesquisa sofrem de pouco poder, nossos resultados também são relevantes fora do domínio médico. (Financiado pelo Escritório dos EUA de Pesquisa Naval).

## Globalização e Ensaios Clínicos

### O primeiro Fórum Global de Ensaios Clínicos da OMS apresenta uma visão global para uma infraestrutura sustentável de pesquisa clínica

(First WHO Global Clinical Trials Forum puts forward a global vision for sustainable clinical research infrastructure)

Irène Lengui

OMS, 29 de novembro de 2023

<https://www.who.int/news/item/29-11-2023-first-who-global-clinical-trials-forum-puts-forward-a-global-vision-for-sustainable-clinical-research-infrastructure>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags: ensaios clínicos globais, desenvolver uma infraestrutura para os ensaios clínicos, ensaios clínicos em serviços de saúde, fortalecer a capacidade de fazer ensaios clínicos, políticas de pesquisa clínica**

Cerca de 130 especialistas de 43 países com forte representação do sul global participaram presencialmente, e muitos outros participaram virtualmente, do primeiro Fórum Global de Ensaios Clínicos da OMS nos dias 20 e 21 de novembro de 2023.

Os objetivos do fórum foram:

- Desenvolver uma visão conjunta sobre o fortalecimento das capacidades de pesquisa clínica alinhada com a resolução da Assembleia Mundial da Saúde (WHA75.8) (Fortalecendo os ensaios clínicos para fornecer evidências de alta qualidade sobre intervenções de saúde e para melhorar a qualidade e a coordenação das pesquisas);
- Discutir como podemos ajudar a criar, melhorar e manter uma capacidade funcional de ensaios clínicos que seja usada sempre e que seja útil ao abordar questões do dia a dia de importância clínica e de saúde pública local;
- Fornecer uma atualização sobre as capacidades de pesquisa clínica por região e globalmente, incluindo as redes-chave de pesquisa clínica.

Durante a conferência, houve troca de experiências e lições entre várias disciplinas e áreas de doenças/condições de saúde. Pesquisadores e cientistas clínicos de várias áreas de especialização atenderam, incluindo câncer, doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos e neurológicos.

Adicionalmente, especialistas em saúde mental, tuberculose, HIV, malária, saúde maternal e infantil, envelhecimento, doenças transmitidas por vetores, incluindo a dengue, resistência antimicrobiana (AMR), emergentes doenças infecciosas e doenças tropicais negligenciadas também participaram.

Fora estes, reguladores, especialistas em ética, financiadores de pesquisa, grupos de pacientes e especialistas em envolvimento comunitário fizeram parte do fórum. Grupos da indústria, a Federação Internacional de Fabricantes e Associações Farmacêuticas (IFPMA), a Rede de Fabricantes de Vacinas de Países em Desenvolvimento (DCVMN), as Associações Internacionais de Medicamentos Genéricos e Biossimilares (IGBA), organizações de pesquisa contratadas e várias parcerias de desenvolvimento de produtos foram representadas. Durante o encontro, houve enfoques específicos em ensaios clínicos em unidades de atenção primária e intensiva e em cenários de ensaios hospitalares e de vacinas.

A sessão de abertura da reunião incluiu apresentações sobre o status do ecossistema de testes nacionais e regionais em cada uma das seis regiões da OMS. Adicionalmente, as barreiras e as

áreas de foco para enfrentá-las também foram discutidas com as partes interessadas em seus respectivos países.

Durante as discussões de dois dias de duração, os participantes apelaram para várias ações prioritárias para fortalecer o ecossistema de ensaios clínicos, incluindo:

1. O apoio nacional à infraestrutura de ensaios clínicos, incluindo financiamento doméstico sustentado, conforme o possível em cada país;
2. O melhoramento da coordenação e simplificação dos processos de revisão e aprovação regulatória e ética;
3. O aprimoramento do envolvimento com os pacientes, o público e as comunidades durante todo o processo do ensaio clínico;
4. Abordar as barreiras aos ensaios clínicos em populações sub-representadas, como crianças e mulheres grávidas;
5. A viabilização de ensaios clínicos com tecnologias digitais e tecnologias de informação;
6. Acelerar o acesso a treinamentos adequados para ensaios clínicos, incluindo design inovador; e
7. O envolvimento de profissionais clínicos para integrar os ensaios clínicos aos sistemas e às práticas de saúde.

Os resultados esperados dessas ações mudaram o cenário dos ensaios clínicos, com menos ensaios, bem projetados, gerando evidências convincentes para melhorar as políticas e práticas que levam a melhores resultados de pacientes e para a saúde da população. As ações também levaram à capacitação sustentada e a um processo de aprendizado otimizado para os *stakeholders* envolvidos em ensaios clínicos.

**Nota de Salud y FÁrmacos.** Um artigo publicado no *Lancet* recolhe os resultados do encontro. Moorthy V, Abubakar I, Qadri F, Ogutu B, Zhang W, Reeder J, Farrar J. The future of the global clinical trial ecosystem: a vision from the first WHO Global Clinical Trials Forum. *Lancet*. 2024 Jan 13;403(10422):124-126. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02798-8. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38128557. (de livre acesso em inglês). Segue o resumo do artigo.

O primeiro Fórum Global de Ensaios Clínicos da OMS, realizado na OMS, em Genebra, Suíça, de 20 a 21 de novembro de 2023, reuniu uma comunidade diversificada com o objetivo de promover o desenvolvimento de uma infraestrutura global sustentável de ensaios clínicos. Para garantir os aprimoramentos necessários para "fortalecer os ensaios clínicos", conforme determinado pela Assembleia Mundial da Saúde em maio de 2022, o Fórum adotou uma visão unificada "sempre ativo, sempre ocupado", por meio da qual a capacidade nacional e global de ensaios clínicos será mantida durante e entre crises,

para garantir que a pesquisa e os ensaios clínicos sejam integrados e mantidos em todos os sistemas de saúde, e que os

ensaios possam ajudar a melhorar os resultados de saúde para todos, em todos os momentos.

## O Reino Unido investe £400 milhões em ensaios clínicos

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)

**Tags: incrementar os ensaios clínicos no Reino Unido, preços dos medicamentos no Reino Unido, NHS, indústria farmacêutica e o Reino Unido**

O governo britânico assinou um acordo com a Associação da Indústria Farmacêutica Britânica (ABPI) para acelerar a realização de ensaios clínicos. O novo esquema será lançado em 2024 e envolverá um investimento de £400 milhões. Enquanto isso, o Ministério da Saúde e Assistência Social do Britânico estabeleceu um novo esquema voluntário para preços, acesso e crescimento de medicamentos de marca (*voluntary scheme for branded medicines pricing, access and growth VPAG*), que visa economizar £14 bilhões (US\$ 17,5 bilhões) para o Serviço Nacional de Saúde (NHS) em cinco anos, segundo um relatório publicado pela *Pharmaceutical Technology* [1].

Segundo o governo britânico, esse acordo garante uma economia para o NHS que dobrará a feita com o atual acordo de preços de medicamentos e aumentará a velocidade com que novos procedimentos possam ser adotados. Espera-se que com o novo acordo o nível de crescimento anual das vendas de medicamentos de marca irá dobrar, de 2% permitido anualmente em 2014 para 4% que será permitido em 2027.

O acordo também introduz um mecanismo para garantir a acessibilidade econômica dos medicamentos mais antigos. Os medicamentos cujo preço não for reduzindo ao longo do tempo

terão que pagar uma taxa adicional de até 25% além da taxa básica de 10% que já está em vigor para os medicamentos mais antigos.

Nas palavras do Ministro da Fazenda, Jeremy Hunt: "Esse acordo, que inclui novos investimentos significativos da indústria na pesquisa, em ensaios clínicos e na fabricação, fortalecerá a posição da Grã-Bretanha como o maior centro de ciências da vida da Europa e apoiará um setor que é fundamental para a saúde, a riqueza e a resistência do nosso país.

Um informe de 2023 publicado pela GlobalData sobre o impacto pós-Brexit do Reino Unido no setor de ciências da vida revelou que 83% dos entrevistados da UE e 71% do Reino Unido disseram que o Reino Unido não era mais um lugar atraente para pesquisa sanitária.

No início deste mês, um relatório da ABPI constatou um ligeiro aumento na taxa de ensaios clínicos iniciados no Reino Unido, com um incremento de 4,3% em relação aos anos anteriores.

### Fonte Original

1. Silverwood J. UK launches medicines scheme with £400m earmarked for clinical trials. *Pharmaceutical Technology*, 21 de novembro de 2023 <https://www.pharmaceutical-technology.com/newsletters/uk-launches-medicines-scheme-with-400m-earmarked-for-clinical-trials/?cf-view>

## Ensaios Clínicos e Ética

### O estudo clínico do simufilam da Cassava Sciences deve ser interrompido

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)

**Tags: simufilam, estudos clínicos de Alzheimer, Cassava, participação em estudos clínicos sem ter todas as informações, má conduta na condução de estudos clínicos, fraude científica, incentivos inadequados para executivos, comportamento antiético na implementação de estudos clínicos, Remoxy, Pain Therapeutics**

Segundo Statnews [1] relatou no artigo que resumimos, há sérias dúvidas sobre a base científica para usar simufilam no tratamento do Alzheimer, como está sendo feito em pesquisas pela City University of New York (CUNY). Consequentemente, dado que a FDA deve proteger a segurança dos pacientes, o correto eticamente seria parar os dois ensaios clínicos de Fase III que estão sendo realizados com esse produto.

A FDA tem autoridade para suspender ensaios clínicos com medicamentos experimentais quando há evidência de que podem representar um risco inaceitável para a segurança dos participantes do estudo. O simufilam não parece ser tóxico, nem causar efeitos colaterais perigosos. No entanto, os participantes

também podem ser prejudicados quando aceitam participar de um ensaio depois de receberem informações falsas ou enganosas sobre a eficácia potencial de um medicamento.

O comitê da CUNY que investiga o principal colaborador científico da Cassava, o neurocientista Hoau-Yan Wang, não conseguiu provar definitivamente que Wang falsificou informações sobre o simufilam, porque ele se recusou a entregar os dados originais e os registros primários da pesquisa que o comitê queria analisar. Wang também afirmou que caixas de registros relacionados à pesquisa foram jogadas fora.

O comitê determinou que o fato de Wang não preservar ou manter adequadamente os registros da pesquisa era "muito sugestivo de má conduta científica deliberada" para quase metade das acusações feitas contra ele, incluindo aquelas relativas ao suposto mecanismo de ação do simufilam. "Portanto,

a integridade do trabalho do Dr. Wang continua sendo muito questionável", conclui o relatório.

O relatório também implica Lindsay Burns, vice-presidente sênior de neurociência da Cassava, que trabalhou de perto com Wang no simufilam, e que é casada com o CEO da Cassava, Remi Barbier.

A empresa continua defendendo o simufilam, seu principal candidato a medicamento.

Os dois ensaios com simufilam estão recrutando, no total, um pouco mais de 1.900 pessoas com doença de Alzheimer, e as designando aleatoriamente para tratamento com simufilam ou um placebo.

Após parar o estudo, a FDA deveria realizar uma investigação independente das informações coletadas e fazer uma análise de futilidade. Se a análise preliminar dos dados não fosse conclusiva, a FDA poderia suspender a paralisação dos ensaios clínicos, cujos resultados finais deveriam estar disponíveis no final de 2024.

Em maio de 2020, a Cassava comunicou os resultados preliminares de um ensaio clínico no qual, comparado com o placebo, o simufilam não conseguiu reduzir os níveis da proteína tau e outros biomarcadores detectados no líquido cefalorraquidiano de pacientes com Alzheimer. Mas, em vez de aceitar o resultado, Barbier disse que a análise dos dados estava errada. A empresa contratou um centro acadêmico (o laboratório de Wang) para fazer outra análise, e desta vez os resultados foram positivos para o simufilam, pois mostrava reduções significativas da proteína tau e outros biomarcadores da doença de Alzheimer em comparação com o placebo.

Segundo Statnews, tudo gira em torno do dinheiro. O projeto não tem nada a ver com ajudar os doentes de Alzheimer, mas sim com o desejo de Barbier e dos executivos que trabalham para ele, de enriquecerem às custas dos investidores e, pior, das pessoas que sofrem de Alzheimer.

Antes da Cassava revelar dados clínicos sobre o simufilam, a empresa criou um "plano de incentivos em dinheiro", projetado para pagar milhões de dólares a Barbier e outros executivos baseando-se unicamente no aumento da capitalização de mercado da empresa. Esse tipo de plano incentiva as empresas a aumentar o preço de suas ações, em vez de se concentrar em desenvolver um medicamento eficaz e garantir sua aprovação.

Barbier não goza de uma boa reputação. Nos anos 2000, a Cassava se chamava Pain Therapeutics e estava tentando desenvolver um opioide resistente ao abuso, o Remoxy, que a FDA reprovou quatro vezes entre 2008 e 2018. O preço das ações da Pain Therapeutics perdeu 98% de seu valor durante esses 10 anos, mas Barbier, como CEO, ganhou quase US\$ 27 milhões em salários, gratificações e concessões de opções de ações, de acordo com os registros da SEC (Securities and Exchange Commission ou a Bolsa de Valores).

Esse deveria ter sido o fim da Pain Therapeutics e da carreira biotecnológica de Barbier. Ao invés disso, Barbier foi atrás de um fármaco obscuro para tratar Alzheimer que estava inativo no laboratório da empresa há anos. A Pain Therapeutics tornou-se a Cassava Sciences e o simufilam substituiu o Remoxy.

Ignorado pelas instituições que investem na saúde, Barbier cultivou laços estreitos com investidores pequenos, que acreditaram na história absurda de que o simufilam era uma cura mágica para o Alzheimer. O valor de mercado da Cassava ultrapassou US\$ 5 bilhões por um breve período. Entretanto, promover as ações na ausência de um produto promissor não é sustentável. Desde o pico em meados de 2021, o preço das ações da Cassava caiu 90%. O valor de mercado da empresa hoje é de apenas US\$ 500 milhões, o que ainda é muito alto porque o simufilam não funciona e eles não têm nenhum outro produto em desenvolvimento que seja promissor.

#### Fonte Original

1. Adam Feuerstein. It's time for the FDA to halt Cassava Sciences' Alzheimer's clinical trials. Statnews, 17 de outubro de 2023. <https://www.statnews.com/2023/10/17/its-time-for-the-fda-to-halt-cassava-sciences-alzheimers-clinical-trials/>

## Comitês de Ética em Pesquisa

**Comitês de Ética em Pesquisa na Cidade Autônoma de Buenos Aires: Quatorze anos após a implementação da Lei 3301** (*Los comités de ética de investigación en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: a catorce años de la implementación de la Ley 3301*)

Cecilia Quattrucci, Andrés Martín Pereira, Agustina L. Galletti et al.

*Salud Colectiva* 2023 ;19:e4482

<https://doi.org/10.18294/sc.2023.4482>

<https://revistas.unla.edu.ar/saludcolectiva/article/view/4482/2232> (de livre acesso em espanhol)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

#### Resumo

Este artigo tem como objetivo analisar o processo de implementação dos comitês de ética em pesquisa na Cidade Autônoma de Buenos Aires, cuja formação é observada no contexto de um processo histórico de implementação de políticas de pesquisa em saúde em nível nacional e jurisdicional. A partir de uma abordagem de pesquisa qualitativa, observacional e transversal, foi realizado um levantamento de fontes secundárias

de informação pública e entrevistas semiestruturadas e em profundidade com membros dos comitês da Cidade Autônoma de Buenos Aires. Os resultados são apresentados em três eixos: 1) a formação dos comitês de ética em pesquisa; 2) processos de trabalho, com ênfase no impacto da pandemia de covid-19; e 3) obstáculos e propostas, focando nas melhorias identificadas por seus membros.

## **Ética e compliance após a aprovação de ensaios clínicos. O Papel dos Comitês de Ética em Pesquisa** (*Ethics and compliance post-clinical trial approval. The Role of Research Ethics Committees*)

Shereen Annmarie Cox née Dawkins

Tese da Faculdade de Medicina, Instituto de Saúde e Sociedade, Universidade de Oslo

<https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/105812/PhD-Cox-2023.pdf>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** supervisão de ensaios clínicos, responsabilidades dos CEPs, legislação europeia de ensaios clínicos

### **Resumo:**

**Antecedentes:** Por aproximadamente seis décadas, os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), também conhecidos como Conselhos de Revisão Institucional (CRIs), têm desempenhado um papel fundamental na identificação de questões éticas antes do início da pesquisa clínica globalmente. A importância e a relevância da revisão prospectiva do CEP/CRI são amplamente reconhecidas, admiradas e criticadas. Em muitas jurisdições, existem estruturas legislativas e políticas que impedem a realização de pesquisas clínicas sem a revisão e aprovação prévia de um CEP/CRI. Portanto, é razoável supor que a pesquisa com parecer favorável de um CEP/CRI seja eticamente sólida e cientificamente apropriada. Existem evidências, entretanto, de que os pesquisadores desviem dos aprovados protocolos. Muitos desses desvios são eticamente relevantes, mas permanecem sem serem tratados. Esses desvios não abordados formam a base desta tese interrogativa sobre a função pós-aprovação dos CEPs/CRIs. Ela emprega a estrutura sociológica da teoria de papéis para iluminar conceitos como expectativas de papéis, identidade e comportamento relativos aos CEPs/CRIs na supervisão pós-aprovação de ensaios clínicos.

**Métodos:** Foram empregados métodos de pesquisas qualitativas para explorar os principais objetivos. A abordagem de pesquisa inclui análise hermenêutica do conteúdo combinada com análise temática para orientar a extração, a leitura, a interpretação e o relato de dados. As fontes de dados primários foram documentos normativos regionais e internacionais relacionados à pesquisa clínica e aos CEPs/CRIs na Europa e nos EUA e o conteúdo da página da Web dos CRIs dos centros de saúde acadêmicos dos EUA. O engajamento dos stakeholders incluiu representantes de CEPs na Europa usando a lista de membros da European Network for Research Ethics Committee (EUREC).

**Resultados:** As expectativas gerais da função pós-aprovação dos CEP/CRIs são: 1) revisar emendas significativas ao protocolo e emitir pareceres ou aprovações sobre essas emendas; 2) receber notificações de informes de segurança e eventos adversos; e 3) receber notificações sobre o fechamento de um ensaio e um relatório final. Há discordância entre as regiões sobre se os CEPs devem realizar revisões contínuas. Na UE e nos países aliados, a revisão contínua é considerada uma forma de monitoramento ativo delegada às autoridades regulatórias. Por outro lado, a lei exige a revisão contínua nos EUA, que também se distingue do monitoramento ativo. Há desafios com relação ao uso e à interpretação da nomenclatura ensaios clínicos. A autoridade dos CRIs dos EUA para suspender e encerrar ensaios não é comum na UE.

**Conclusão/Recomendações:** A expectativa de função abrangente dos CEP/CRIs após a aprovação dos protocolos de ensaios clínicos é proteger os participantes da pesquisa. Isso pode ser alcançado por meio de atividades pós-aprovação, como revisão contínua, monitoramento ativo, apoio ético e educação para pesquisadores, e a emissão de um parecer sobre os relatórios finais no final dos ensaios clínicos. Pode haver hesitação nos países europeus em realizar o acompanhamento ativo dos ensaios aprovados devido à falta de legislação/política de apoio, tipos de estrutura organizacional, falta de pessoal administrativo especializado e outras limitações de recursos. O novo sistema de informações sobre ensaios clínicos da Agência Europeia de Medicamentos oferece uma oportunidade única para reduzir a burocracia e permitir o acompanhamento de protocolos aprovados. Para evitar reações adversas, os CEPs da UE podem precisar do apoio dos stakeholders e de uma reformulação da marca para mudar a percepção dos CEPs, que deixam de realizar principalmente revisões prospectivas e passam a supervisionar a ética de ponta a ponta, ou seja, uma supervisão do início ao fim.

## **Políticas, Regulação, e Disseminação de Resultados**

### **Diretrizes internacionais sobre boas práticas de governança para instituições de pesquisa**

(*International guidelines on good governance practice for research institutions*)

CIOMS 2023

<https://cioms.ch/publications/product/international-guidelines-on-good-governance-practice-for-research-institutions/#description>

(de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** CIOMS, gestão adequada de ensaios clínicos

A pesquisa científica é essencial para melhorar a saúde e o bem-estar das pessoas em todo o mundo e para responder a emergências de saúde. Desde os anos 1960, muitos documentos de diretrizes éticas e profissionais foram adotados, geralmente com foco nas responsabilidades individuais dos pesquisadores

em conduzirem estudos científicos éticos e de boa qualidade. Mas até que ponto os pesquisadores recebem os recursos necessários para esse fim em suas instituições? Essas diretrizes do CIOMS analisam os padrões e as melhores práticas existentes da área e oferecem às instituições de pesquisa diretrizes detalhadas e específicas sobre como implementá-las.

**Relatórios de ensaios randomizados fatoriais: Extensão da Declaração da CONSORT de 2010**  
(*Reporting of Factorial Randomized Trials: Extension of the CONSORT 2010 Statement*).

Kahan BC, Hall SS, Beller EM, et al.

JAMA. 2023;330(21):2106–2114. doi:10.1001/jama.2023.19793

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2812475> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** informar sobre os ensaios clínicos, normas internacionais para publicar ensaios clínicos, EQUATOR, CONSORT

**Resumo**

**Importância:** O relatório transparente de ensaios clínicos é essencial para facilitar a avaliação crítica e a interpretação de resultados. Ensaios Fatoriais, onde duas ou mais intervenções são avaliadas no mesmo grupo de participantes, têm considerações metodológicas peculiares. Porém, a reportagem de ensaios fatoriais é subótima.

**Objetivo:** Desenvolver uma extensão baseada em consenso da Declaração do Estândares Consolidados de Relatórios de Ensaios (Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT) 2010 para ensaios fatoriais.

**Desenho** Usando a estrutura metodológica Melhorando a Qualidade e Transparência de Pesquisa em Saúde (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research, EQUATOR), a extensão do CONSORT para ensaios fatoriais foi desenvolvida por meio da (1) geração de uma lista de recomendações de relatórios para ensaios fatoriais usando uma revisão de escopo de artigos metodológicos identificados usando uma consulta à MEDLINE (desde o início até maio de

2019) e complementada com artigos relevantes das coleções pessoais dos autores; (2) uma pesquisa Delphi de três rodadas feita entre janeiro e junho de 2022 para identificar itens adicionais e avaliar a importância de cada item, respondida por 104 membros do painel de 14 países; e (3) uma reunião de consenso híbrida com o comparecimento de 15 membros do painel para finalizar a seleção e a redação dos itens da lista de verificação.

**Descobertas:** Essa extensão do CONSORT para ensaios fatoriais modifica 16 dos 37 itens da checklist da CONSORT de 2010 e acrescenta um novo item. A explicação para a importância de cada item é apresentada. As principais recomendações são: (1) o motivo do uso de um desenho fatorial deve ser informado, incluindo a hipótese de uma interação; (2) os grupos de tratamento que formam as comparações principais devem ser claramente identificados; e (3) para cada comparação principal, o efeito de interação estimado e sua precisão devem ser informados.

**Conclusões e Relevância:** Essa extensão da Declaração da CONSORT de 2010 fornece orientação sobre o relato de ensaios randomizados fatoriais e deve facilitar uma melhor compreensão e transparência em seus relatórios.

**Publicação de Resultados de Ensaios Registrados com Protocolos de Estudo Publicados, 2011-2022**

(*Publication of Results of Registered Trials with Published Study Protocols, 2011-2022*).

Vorland CJ, Brown AW, Kilicoglu H, Ying X, Mayo-Wilson E.

JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2350688. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.50688

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2813519> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** transparência nos ensaios clínicos, viés de publicação, desperdício em pesquisa

**Resumo**

**Importância:** A publicação de protocolos de estudo pode reduzir os desperdícios em pesquisa causados por métodos pouco claros ou relatórios incompletos; por outro lado, pode haver poucos benefícios adicionais na publicação de protocolos para ensaios registrados que nunca são completados nem publicados. Nunca algum estudo investigou a proporção de protocolos publicados associados para resultados publicados.

**Objetivo:** Estimar a proporção de protocolos de ensaios publicados para os quais não existem resultados publicados associados.

**Desenho, cenário e participantes:** Este estudo transversal usou amostragem aleatória retificada para identificar ensaios clínicos registrados com protocolos publicados entre janeiro de 2011 e agosto de 2022 e indexados no PubMed Central. Foram excluídos estudos em andamento e aqueles com menos de um ano desde a data de conclusão primária citada no

ClinicalTrials.gov. Os resultados publicados foram consultados de agosto de 2022 a março de 2023 por meio de consulta no ClinicalTrials.gov, envio de e-mails aos autores e uso de uma ferramenta automatizada, bem como por meio de descobertas incidentais.

**Principais resultados e medidas:** O resultado primário foi uma estimativa ponderada da proporção de ensaios registrados para protocolos publicados que também tinham resultados principais publicados. A proporção de ensaios com resultados não publicados foi estimada usando uma média ponderada aritmética.

**Resultados:** De 1.500 citações que foram examinadas, 308 protocolos de ensaios clínicos foram incluídos, e verificou-se que 87 ensaios não tinham publicado seus principais resultados. A maioria dos ensaios incluídos eram avaliações iniciadas por pesquisadores de produtos não regulamentados. Quando publicados, os resultados apareceram em uma média (DP) de 3,4 (2,0) anos após a publicação do protocolo. Com o uso de uma média ponderada aritmética, estima-se que 4754 (95% CI, 4296-5226) protocolos de ensaios clínicos elegíveis foram publicados e indexados no PubMed Central entre 2011 e 2022. Na análise

ponderada, 1708 desses protocolos (36%; 95% CI, 31%-41%) não foram associados à publicação dos principais resultados. Em uma análise de sensibilidade que exclui protocolos publicados após 2019, estima-se que 25% (IC 95%, 20%-30%) de 3670 (IC 95%, 3310-4032) publicações de protocolos não foram associadas à publicação dos resultados principais.

**Conclusões e relevância:** Este estudo transversal de protocolos de ensaios clínicos publicados no PubMed Central entre 2011 e 2022 sugere que muitos protocolos não foram associados à publicação subsequente de resultados. Os benefícios totais da publicação de protocolos de estudo podem superar o desperdício de pesquisa causado por publicações desnecessárias de protocolos.

### Cumprindo a Promessa das Evidências do Mundo Real (*Realizing the Promise of Real-World Evidence*)

Robert M. Califf, M.D., Comissário de Alimentos e Fármacos

FDA, 12 de dezembro de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/realizing-promise-real-world-evidence>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags: dados da prática clínica, evidência da prática clínica, RWD, RWE, dados da prática clínica para decisões regulatórias, limitações dos dados da prática clínica**

O que hoje em dia chamamos de dados do mundo real (Real-World Data, RWD) tem sido usado há anos no desenvolvimento de produtos médicos para informar o desenho do estudo e a seleção de endpoints, identificar possíveis participantes e locais de ensaios e avaliar a segurança no cenário pós-comercialização.

Também relacionada, a evidência do mundo real (Real-World Evidence, RWE) é a evidência clínica sobre o uso e os possíveis benefícios ou riscos de um produto médico derivada da análise do RWD. Hoje, eu gostaria de atualizar você sobre alguns dos desafios e avanços do RWD e do RWE.

#### Entendendo o RWD, o RWE e os desafios do ecossistema:

É importante entender que os RWD estão relacionados ao estado de saúde do paciente e/ou à prestação de serviços de saúde coletados em rotina de diversas fontes. Exemplos de RWD incluem dados derivados de registros eletrônicos de saúde, dados de reclamações médicas, dados de registros de produtos ou doenças e dados coletados de outras fontes (como tecnologias digitais de saúde) que podem informar sobre o estado de saúde. A principal diferença é que os RWD não são coletados em uma clínica ou ambiente de pesquisa especial.

Como adicional à uma análise apropriada, o desenho do estudo é uma parte essencial da produção do RWE; e o RWE pode ser gerado por vários tipos de desenhos de estudo. Isso inclui estudos não intervencionistas, assim como estudos intervencionistas, tais como ensaios randomizados com resultados coletados usando fontes de RWD —os denominados ensaios de ponto de

atendimento —e ensaios controlados externamente com braços de controle derivados de fontes de RWD.

Há um interesse mais recente no uso da RWE para a tomada de decisões regulatória no cenário pré-mercado, inclusive para apoiar uma determinação em relação à eficácia de um produto médico e informar a análise de risco-benefício de dispositivos para novos usos pretendidos. A realização de todo o potencial da RWE na tomada de decisões regulatórias apresenta vários desafios, e a FDA está a caminho do maior entendimento dessa área.

Um desafio é encontrar o RWD adequado. Os dados de ambientes de cuidados rotineiros concentram-se em pacientes em hospitais ou na clínica, o que exige a consideração da confiabilidade e da relevância dos dados para abordar questões regulatórias. Por exemplo, pode haver falta de informações sobre medidas clínicas de gravidade da doença nos pedidos de reembolso de planos de saúde, e precisamos de melhores maneiras de examinar dados não estruturados em registros eletrônicos de saúde. Outra categoria de desafios envolve a proteção da privacidade do paciente e, ao mesmo tempo, mecanismos adequados para acesso e inspeção de dados por agências regulatórias. Esses desafios exigirão colaboração contínua entre uma série de stakeholders, incluindo órgãos reguladores, a indústria, a academia e a comunidade da pesquisa clínica.

Nesse mundo que evolui rapidamente, com uma infinidade de dados digitais, a FDA pretende ajudar a desenvolver os melhores métodos para RWD e RWE nos aspectos de qualidade de dados, desenho e análise de estudos.

### Comparação de duas avaliações de dados do mundo real e de evidências do mundo real para a tomada de decisão regulatória

(*Comparison of two assessments of real-world data and real-world evidence for regulatory decision-making*)

Yuan L, Rahman M, Concato J.

*Clin Transl Sci.* 2024;17(1):e13702. doi: 10.1111/cts.13702.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38093484/> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags: regulamentação de ensaios clínicos, dados aceitáveis em ensaios clínicos, dados que geram evidência, aprovação de medicamentos, desenhos de ensaios clínicos e evidência do mundo real**

#### Resumo

Os dados do mundo real (Real-world data, RWD) e as evidências do mundo real (Real-world evidence, RWE) são cada vez mais usados para apoiar a tomada de decisão regulatória, mas as agências regulatórias e os stakeholders podem aplicar definições

diferentes para RWD e usar critérios diferentes para determinar quando a análise desses dados é considerada RWE nas decisões sobre aprovações de medicamentos. Para explorar essa questão, analisamos duas publicações importantes que operacionalizaram as definições de RWD e de RWE ao descrever o uso de RWE em aprovações de medicamentos pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA e pela *European Medicines Agency* (EMA). Ambas as publicações consideraram estudos não intervencionistas (observacionais), RWD como o braço comparador para um estudo de braço único, revisões de literatura relacionadas ao produto e RWD para dar suporte à implementação de ensaios clínicos (por exemplo, para identificar

potenciais participantes) como geradores de RWE. Por outro lado, foram identificadas inconsistências em relação aos tipos de fontes de dados e desenhos de estudos que foram considerados como não geradores de RWE. Por exemplo, houve falta de acordo sobre se a RWE é gerada quando os RWD descrevem contextos terapêuticos ou são usados em ensaios intervencionistas de fase I/II, estudos de extensão abertos ou atividades de farmacovigilância. Essas discrepâncias destacam oportunidades para desenvolver um entendimento consistente da função da RWE na tomada de decisão regulatória para aprovações de medicamentos entre as agências regulatórias e os stakeholders.

### Acessibilidade a relatórios de ensaios clínicos que dão suporte a aprovações de medicamentos: um estudo transversal

(*Accessibility of clinical study reports supporting medicine approvals: a cross-sectional evaluation*)

Hopkins AM, Modi ND, Rockhold FW, Hoffmann T, Menz BD, Veroniki AA, McKinnon RA, Rowland A et al.

*J Clin Epidemiol.* 2024;111:263. doi: 10.1016/j.jclinepi.2024.111263.

[https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(24\)00018-0/pdf](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(24)00018-0/pdf) (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** CSR, agências regul e acesso a CSR, solicitar CSR ao patrocinador do estudo.

#### Resumo

**Objetivos:** Os relatórios de estudos clínicos (Clinical Study Reports - CSRs) são documentos altamente detalhados que fazem um papel essencial nos processos de aprovação de medicamentos. Embora historicamente não estejam disponíveis ao público, nos últimos anos, as principais entidades, incluindo a *European Medicines Agency* (EMA), a *Health Canada* e a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, destacaram a importância da acessibilidade dos CSRs. O objetivo principal deste estudo foi determinar a proporção de CSRs que dão suporte às aprovações de medicamentos disponíveis ao público, assim como a proporção elegível para solicitação de pesquisadores independentes por meio do patrocinador do estudo.

**Desenho e cenário do estudo:** Este estudo transversal examinou a acessibilidade das CSRs de ensaios clínicos patrocinados pela indústria cujos resultados foram relatados nos rótulos de medicamentos autorizados pela FDA baseando-se nos 30 principais medicamentos de maior receita de 2021. Determinamos (1) se as CSRs estavam disponíveis para acesso em um repositório público e (2) se as CSRs eram elegíveis para solicitação por pesquisadores independentes com base nas

políticas de compartilhamento de dados dos patrocinadores dos ensaios.

**Resultados:** Havia 316 ensaios clínicos patrocinados pela indústria com resultados apresentados nos rótulos de medicamentos autorizados pela FDA dos 30 medicamentos da amostra. Destes ensaios, os CSRs estavam disponíveis para acesso público em 70 (22%), sendo que 37 estavam disponíveis nos repositórios da EMA e 40 nos da *Health Canada*. Embora as plataformas das empresas farmacêuticas não oferecessem acessos diretos de CSRs, os patrocinadores confirmaram que CSRs de 183 (58%) dos 316 ensaios clínicos eram elegíveis para solicitação de pesquisadores independentes por meio do envio de uma proposta de pesquisa. No geral, 218 (69%) dos ensaios clínicos da amostra tinham CSRs disponíveis para acesso público e/ou eram elegíveis para solicitação ao patrocinador do ensaio.

**Conclusão:** Os CSRs estavam disponíveis em 69% dos ensaios clínicos que apoiavam a aprovação regulatória dos 30 medicamentos incluídos na amostra. No entanto, apenas 22% dos CSRs podiam ser acessados diretamente por meio das agências regulatórias, e o restante exigia um processo formal de solicitação de acesso ao CSR por parte do patrocinador do estudo.

### Publicação de protocolos de ensaios clínicos (*Publication of clinical trial protocols*)

*Prescrire International* 2023; 32 (252): 251

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** regulamentação de ensaios clínicos, banco de dados de ensaios clínicos, CTIS, regulamento europeu de ensaios clínicos, proteção de dados pessoais, publicação oportunista de ensaios clínicos

Em uma carta conjunta ao Conselho de Gestão da Agência Europeia de Medicamentos, a *Prescrire* contestou um plano da Agência que atrasaria a publicação dos protocolos de ensaios de medicamentos.

Em abril de 2022, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) publicou um rascunho de um documento de orientação para

consulta pública sobre a proteção de dados pessoais e informações comercialmente confidenciais em documentos publicados no registro de ensaios clínicos administrado pela EMA, o Sistema Europeu de Informações sobre Ensaios Clínicos (European Clinical Trials Information System - CTIS) (1). Na opinião da *Prescrire*, a parte do documento de orientação que aborda a proteção de informações comercialmente confidenciais viola o espírito do Regulamento de Ensaios Clínicos da Europa de 2014, que destaca a importância de tornar essas informações transparentes e acessíveis a todos (2).

Nas propostas da EMA, o sigilo e a publicação com atraso dos documentos do ensaio seriam a norma. De acordo com as propostas, a publicação de protocolos poderia ser adiada por até 5 anos após a conclusão do ensaio, ou até 7 anos no caso de ensaios de fase I.

Embora os cidadãos europeus esperem legitimamente que a EMA esteja comprometida em aumentar a transparência e o acesso público aos dados científicos, seu documento de orientação não aborda as consequências que a publicação adiada de documentos de ensaios ou que a redação das informações neles contidas teriam sobre a qualidade de pesquisa e de atendimento.

Por iniciativa da Prescrire, e com o apoio da TranspariMED, uma carta aberta conjunta foi enviada em outubro de 2022 ao Presidente do Conselho de Gestão da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para contestar o plano de adiar a publicação de protocolos de ensaios de medicamentos de fase II e III por até 5 anos após a conclusão do ensaio (3). Os co-assinantes (11 organizações e 4 especialistas acadêmicos) solicitaram que essa questão fosse incluída na agenda da próxima reunião do Conselho de Gestão da EMA (3). Eles pressionaram para que o Conselho de Gestão orientasse a EMA a proteger e promover os interesses dos pacientes, implementando totalmente as disposições de transparência estabelecidas na legislação europeia. O protocolo de um ensaio clínico deve ser público no momento em que os resultados do

ensaio são publicados, ou seja, no máximo 12 meses após a conclusão do ensaio (3).

Na resposta recebida à carta conjunta no final de novembro de 2022, o Presidente do Conselho de Gestão da EMA concordou com a nossa solicitação, afirmando que o tópico seria discutido em uma próxima reunião (4). Em sua reunião de dezembro, o Conselho “concordou em revisar as regras atuais sobre a apresentação de determinados documentos de ensaios clínicos e uma revisão das medidas de transparência do CTIS para 2023” (5).

### Referências

1. EMA “Draft Guidance document on how to approach the protection of personal data and commercially confidential information in documents uploaded and published in the Clinical Trial Information System” 7 April 2022: 56 pages.
2. Prescrire Rédaction “Submission of comments on draft Guidance document on how to approach the protection of personal data and commercially confidential information in documents uploaded and published in the Clinical Trial Information System (CTIS) (EMA/212507/2021)” 7 September 2022: 24 pages.
3. “Collective open letter to the Chair of EMA Management Board” 17 October 2022: 4 pages.
4. Chair of EMA Management Board “Reply to the Collective open letter” 14 November 2022: 2 pages.
5. Minutes of the 118th meeting of the Management Board held on 14-15 December 2022 (cf. page 8) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-118th-meeting-management-board-14-15-december-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-118th-meeting-management-board-14-15-december-2022_en.pdf).

### Plataforma multi-stakeholder proposta para melhorar ensaios clínicos na União Europeia

*(Proposed multi-stakeholder platform to improve clinical trials in the European Union)*

*Prescrire International, 2023; 32(254): 307*

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags: viés de pesquisa, ensaios clínicos na Europa, medicina baseada em evidências, transparência nos ensaios clínicos, desenhos da pesquisa clínica**

A Prescrire respondeu à pesquisa sobre as prioridades-chave propostas para a plataforma, mas optou por não se candidatar para ser membro, com o fim de proteger sua independência.

Em janeiro de 2022, a Comissão Europeia, os Diretores das Agências de Medicamentos (Heads of Medicines Agencies, HMA) e a Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) lançaram a iniciativa “Acelerando Ensaios Clínicos na União Europeia” (Accelerating Clinical Trials in the European Union, ACT EU). Um dos principais objetivos dessa iniciativa é estabelecer uma plataforma que reúna todos os stakeholders relevantes, com o objetivo de desenvolver uma melhor compreensão das perspectivas de todas as partes envolvidas com ensaios clínicos de uma maneira ou de outra. Em março de 2023, a Prescrire respondeu à pesquisa pública que buscava opiniões sobre a criação dessa plataforma (1). Entre as cerca de doze áreas de foco previstas, a Prescrire considerou que o grupo de múltiplos stakeholders deveria se concentrar inicialmente em:

- Na implementação do Regulamento de Ensaios Clínicos;

- Na análise de dados de ensaios clínicos para apoiar o desenvolvimento de políticas de saúde e tomada de decisão baseada em evidências;
- Em um programa de treinamento para pesquisadores de ensaios clínicos, que incluía módulos sobre o desenvolvimento de medicamentos e a estrutura regulatória.

A Prescrire também advogou pelo desenvolvimento de um guia metodológico para apoiar:

- A pesquisa clínica que forneça dados e resultados confiáveis e robustos sobre a eficácia e os efeitos adversos dos medicamentos e sua utilidade para os pacientes;
- A identificação de viés de pesquisa.

Com base nas lições aprendidas com a COVID-19, a Prescrire observou que, durante a pandemia, os reguladores internacionais, incluindo a EMA, destacaram a importância de grandes estudos clínicos comparativos randomizados como os mais capazes de fornecer as evidências robustas e confiáveis necessárias para a tomada de decisão regulatória.

A Prescrire também destacou a importância da transparência necessária para a confiança mútua e a necessidade de que os detalhes sobre os pontos de vista e perspectivas das diferentes

partes interessadas envolvidas na plataforma sejam disponibilizados publicamente.

Com o fim de proteger sua independência e evitar conflitos de interesse, a Prescrire optou por não se inscrever para aderir à plataforma.

### Disponibilidade dos resultados de ensaios clínicos registrados nos Registros Clínicos da UE: estudo transversal de auditoria

(Availability of results of clinical trials registered on EU Clinical Trials Register: cross sectional audit study)

DeVito NJ, Morley J, Smith JA, et al.

*BMJ Medicine* 2024;3:e000738. doi: 10.1136/bmjmed-2023-000738

<https://bmjmedicine.bmj.com/content/3/1/e000738> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** EUCTR, registros de ensaios clínicos, revisões sistemáticas de ensaios clínicos, informar os resultados de ensaios clínicos

#### Resumo

**Objetivo:** Identificar a disponibilidade de resultados de ensaios registrados no Registro de Ensaios Clínicos da União Europeia (European Union Clinical Trials Register, EUCTR) em comparação com outras rotas de divulgação para entender seu valor como repositório de resultados.

**Desenho:** Estudo transversal de auditoria.

**Cenário:** Seções de protocolos e de resultados da EUCTR, dados extraídos entre 1 e 3 de Dezembro de 2018.

**População:** Amostra aleatória de 500 ensaios registrados no EUCTR com uma data de conclusão de mais de dois anos a partir do início das consultas (ou seja, 1 de dezembro de 2018).

**Principais critérios dos resultados:** Proporção de ensaios com resultados nas rotas de disseminação examinadas (EUCTR, ClinicalTrials.gov, registro ISRCTN e publicações em periódicos) e para cada rota de disseminação individualmente. Os critérios secundários pré-especificados foram o número e a proporção de resultados únicos e o momento dos resultados, para cada rota de divulgação.

**Resultados:** Na amostra de 500 ensaios, a disponibilidade de resultados no EUCTR (53,2%, intervalo de confiança de 95% 48,8% a 57,6%) foi semelhante à da literatura revisada por pares (58,6%, 54,3% a 62,9%) e excedeu a proporção de resultados disponíveis em outros registros com registros coincidentes. Entre os 383 ensaios com quaisquer resultados, 55 (14,4%, 10,9% a 17,9%) estavam disponíveis apenas no EUCTR. Além disso, após o lançamento do banco de dados de resultados do EUCTR, o tempo médio para obtenção de resultados foi mais rápido no EUCTR (1142 dias, intervalo de confiança de 95% 812 a 1492), comparável às publicações em periódicos (1226 dias, 1074 a 1551) e superior ao ClinicalTrials.gov (3321 dias, 1653 a indefinido). Para 117 ensaios (23,4%, 19,7% a 27,1%), no entanto, os resultados foram publicados em outros lugares, mas não foram enviados ao registro EUCTR, e em 117 ensaios (23,4%, 19,7% a 27,1) nenhum resultado foi localizado em qualquer meio de disseminação.

**Conclusões:** O EUCTR deve ser considerado nas buscas de resultados para revisões sistemáticas e pode ajudar os

#### Referências

1. Prescrire. "Public consultation on ACT EU multi-stakeholder platform (ACT EU MSP) participation and priorities for discussion" Réponse de Prescrire, 23 March 2023: 4 pages.

pesquisadores e o público a acessar os resultados de ensaios clínicos, não disponíveis em outros lugares, de forma oportuna. Os requisitos de relatório, como os da UE, podem ajudar a evitar o desperdício em pesquisa, garantindo que os resultados sejam relatados. O verdadeiro valor do registro, no entanto, não é alcançado devido à conformidade inadequada com as diretrizes da UE e a problemas com a qualidade dos dados que complicam o uso rotineiro do registro. À medida que a UE faz a transição para um novo sistema de registro, é fundamental continuar a enfatizar a importância do EUCTR e o fornecimento de dados completos a tempo. Para o futuro, o EUCTR ainda manterá informações importantes das duas últimas décadas de pesquisa clínica na Europa. Com o aumento dos esforços dos patrocinadores e reguladores, o registro pode continuar a crescer como fonte de resultados de ensaios clínicos, muitos dos quais podem não estar disponíveis por outros meios de disseminação.

#### O que já se sabe sobre este assunto

- Os registros de ensaios clínicos devem ser uma ferramenta fundamental para descobrir os resultados dos ensaios clínicos
- Os relatórios de ensaios para o Registro de Ensaios Clínicos da União Europeia (EUCTR) são exigidos pelos regulamentos europeus e a conformidade tem aumentado substancialmente ao longo do tempo
- Problemas com a qualidade dos dados, no entanto, obscurecem o verdadeiro valor do registro como fonte de informações de ensaios clínicos

#### No que este estudo soma

- Este estudo examinou se o EUCTR oferece valor aos pesquisadores e ao público como um repositório de informações de ensaios clínicos
- Os achados sugeriram que o EUCTR tem ensaios não registrados em outros lugares, os resultados frequentemente aparecem primeiro no EUCTR e, às vezes, são a única publicação de resultados para um número considerável de ensaios
- As pesquisas literárias para síntese de evidências devem considerar fortemente o uso direto do EUCTR

#### Como este estudo pode afetar a pesquisa, a prática, ou as políticas

- Os esforços para informar a prática clínica baseiam-se em uma visão completa das evidências, e a síntese de

evidências, o desenvolvimento de diretrizes clínicas e a prática clínica ficam comprometidos quando os resultados dos ensaios clínicos são suspensos

- Ao pesquisar no EUCR, as partes interessadas podem obter uma visão mais completa e sistemática das informações mais recentes sobre uma intervenção específica para informar a tomada de decisão clínica.

### Notificação de eventos adversos nos ensaios clínicos aleatorizados para mieloma múltiplo

(*Adverse Event Reporting in Randomized Clinical Trials for Multiple Myeloma*).

Najjar M, McCarron J, Cliff ERS, et al.

*JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2342195. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.42195

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2811645> (de acesso livre em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** farmacovigilância, minimizar os eventos adversos, taxas de eventos adversos durante ensaios clínicos

#### Resumo

**Importância.** O tratamento do câncer pode causar efeitos tóxicos significativos que afetam profundamente a qualidade de vida do paciente. Relatórios de ensaios clínicos, ao tentarem enfatizar a eficácia dos tratamentos em teste, podem usar termos subjetivos ou minimizadores para descrever os eventos adversos.

**Objetivo.** Avaliar os padrões de notificação de eventos adversos em ensaios clínicos randomizados (ECR) nos quais participaram pacientes com mieloma múltiplo e foram publicados entre 2015 e início de 2023.

**Desenho, ambiente e participantes.** Para este estudo de coorte, foram realizadas pesquisas nas bases de dados PubMed, Embase e Registro Cochrane Central de Ensaios Controlados, com o objetivo de avaliar a prevalência do uso de termos minimizadores em ECRs de mieloma múltiplo publicados entre 1 de janeiro de 2015 e 1 de março de 2023. Termos minimizadores foram definidos como termos subjetivos usados para descrever favoravelmente o perfil de segurança da intervenção. Os termos procurados incluíram conveniente, gerenciável, aceitável, esperado, bem tolerado, tolerável, favorável e seguro. A análise final dos dados foi realizada em 21 de julho de 2023.

**Principais resultados e medidas.** O resultado primário foi a presença de pelo menos um termo minimizador em um artigo. Foram realizadas análises de regressão logística univariada para

avaliar a associação entre a presença de pelo menos um termo minimizador e a incidência real de eventos adversos de grau 3 ou 4, eventos adversos graves ou eventos adversos de grau 5.

**Resultados.** Dos 65 ECRs incluídos, 56 (86%) utilizaram termos minimizadores ao descrever os eventos adversos associados ao tratamento. Os termos minimizadores mais frequentemente utilizados foram bem tolerado ou toleráveis em 29 ensaios (45%), gerenciável em 18 (28%) e aceitável em 16 (25%). A taxa de eventos adversos de grau 3 ou 4 nos ECRs analisados variou de 23% a 94%, com uma mediana de 75% (intervalo interquartil, 59%-82%). Uma análise de regressão univariada não mostrou associação entre o uso de termos minimizadores e as taxas de eventos adversos de grau 3 ou 4 (odds ratio [OR], 1,35 [IC 95%, 0,88-2,10] para cada aumento de 10% na taxa de eventos adversos; P = 0,17) ou taxas de eventos adversos de grau 5 (OR, 3,16 [IC 95%, 0,27-12,7] para cada aumento de 10% na taxa de eventos adversos; P = 0,45).

**Conclusões e relevância.** Esses achados sugerem que pesquisadores e patrocinadores de ensaios clínicos frequentemente usam termos minimizadores para descrever os efeitos tóxicos nos ensaios de mieloma múltiplo, e o uso dessa terminologia pode não refletir as taxas reais de eventos adversos nestes estudos. Em vez de utilizar esses termos, os pesquisadores de ensaios clínicos devem destacar as taxas de eventos e os resultados relatados pelos pacientes, para permitir que médicos e pacientes avaliem melhor a verdadeira tolerabilidade dos eventos adversos.

### Estudo acha uma enorme brecha entre os dados dos ensaios clínicos e os resultados no tratamento de mieloma múltiplo na prática clínica (Study Finds Huge Gap Between Clinical Trial Data and Real-World Outcomes in Multiple Myeloma)

Mary Caffrey

*AJMC*, 27 de diciembre de 2023

<https://www.ajmc.com/view/study-finds-huge-gap-between-clinical-trial-data-and-real-world-outcomes-in-multiple-myeloma>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** seleção de participantes em ensaios clínicos, participantes em ensaios clínicos não representam aos pacientes reais, elegibilidade para ensaios clínicos, mieloma múltiplo, lenalidomida, Revlimid, dexametasona, bortezomib, Velcade, carfilzomib, Krypolis, daratumumab, Darzalex, pomalidomida, Pomalyst

Pacientes com mieloma múltiplo atendidos na prática clínica e aqueles que participaram de ensaios clínicos têm idades e comorbidades diferentes. Os primeiros têm mais idade e mais

comorbidades do que os segundos. Isso também foi observado em outras patologias.

Pacientes tratados por mieloma múltiplo nos serviços de saúde tiveram taxas de mortalidade 75% mais altas do que aqueles que participaram de ensaios clínicos, de acordo com dados coletados durante um período de acompanhamento de 13 anos, dados apresentados na 65ª reunião da Sociedade Americana de Hematologia (American Society of Hematology ASH) em San Diego, Califórnia [1].

Os autores do estudo afirmaram que esses dados mostram as limitações de se utilizar dados de ensaios clínicos isoladamente para prever os resultados para os pacientes que normalmente não participam dos ensaios, incluindo aqueles excluídos devido ao seu estado de saúde.

"Os critérios de elegibilidade para os ensaios clínicos costumam ser bastante rigorosos, então os resultados nem sempre são generalizáveis", disse a autora principal, Alissa Visram, MD, do Instituto de Pesquisa do Hospital de Ottawa, em um comunicado publicado pela ASH. "O fato de os pacientes não se saírem tão bem quanto os dos ensaios clínicos não deve ser surpresa, mas nosso estudo é o primeiro a quantificar a diferença. Isso sugere que precisamos mudar nosso quadro de referência e contextualizar melhor os resultados que esperaríamos que nossos pacientes tivessem" [2].

Embora nos últimos 20 anos tenha havido muitos avanços no tratamento do mieloma múltiplo, a doença ainda é incurável e difícil de diagnosticar, porque seus primeiros sintomas muitas vezes passam despercebidos. Dados da Sociedade Americana de Oncologia Clínica estimam que, nos EUA, 35.730 adultos serão diagnosticados com câncer de sangue em 2023 e ocorrerão 12.590 mortes. A taxa de sobrevida em cinco anos para o mieloma múltiplo é de 58% [3].

Para o estudo apresentado na reunião da ASH, o pesquisador comparou as taxas de morte, sobrevivência livre de progressão (SLP) e eventos adversos (EA) relatados nos ensaios clínicos de Fase III para sete regimes de tratamento de mieloma múltiplo frequentemente utilizados, com os resultados experimentados por 3.951 pacientes que receberam os mesmos regimes no sistema de saúde de Ontário, Canadá, a maior província do país, entre 2007 e 2020.

No estudo, foram incluídos apenas os regimes de tratamento para os quais havia ensaios clínicos pivotais, randomizados de Fase II, que foram utilizados para obter seu reembolso público em Ontário. Esses tratamentos incluíram: lenalidomida (Revlimid)/dexametasona (Rd) e bortezomib (Velcade) mais Rd para pacientes recém-diagnosticados que não eram elegíveis para um transplante de células-tronco; e carfilzomib (Krypolis)-Rd, carfilzomib-dexametasona, daratumumab (Darzalex)-Rd, daratumumab mais Vd e pomalidomida (Pomalyst)-dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo recidivante.

**Resultados.** Os autores descobriram que os pacientes com mieloma múltiplo tratados na prática clínica tinham pior sobrevivência livre de progressão em comparação com os pacientes que participaram de 6 dos 7 ensaios clínicos estudados, com uma razão de risco (HR) combinada de 1,44 (IC 95%, 1,34-1,54) na meta-análise. Os pacientes também tiveram pior sobrevida global em comparação com os pacientes dos ensaios clínicos com 6 dos 7 regimes, com um HR combinado de 1,75 (IC 95%, 1,63-1,88) na meta-análise. É importante destacar que os pacientes tiveram taxas mais altas de uso prévio de

lenalidomida em comparação com os pacientes que participaram do ensaio.

Entre os regimes, apenas pomalidomida-dexametasona teve um desempenho tão bom ou ligeiramente melhor na prática clínica do que nos ensaios clínicos. No comunicado apresentado pelos pesquisadores na reunião da ASH, eles disseram que isso pode ser devido ao seu uso em uma população de pacientes "com exposições semelhantes ou ligeiramente menores a terapias prévias".

Embora os autores tenham observado que o estudo não foi projetado para determinar o que causou as diferenças nos resultados, eles discutiram alguns fatores que provavelmente influenciaram. Os pacientes eram, em média, mais velhos e tinham mais comorbidades do que os dos ensaios clínicos, fatores que foram observados anteriormente ao comparar pacientes que participam de ensaios clínicos com pacientes que não o fazem. Por esse motivo, disse Visram, é possível que os pacientes da prática clínica não tenham tolerado tão bem os tratamentos quanto aqueles que participaram dos ensaios. Os pesquisadores também observaram:

Os ensaios clínicos geralmente são realizados em centros médicos que têm maior probabilidade de atender pacientes com doenças raras; portanto, os médicos estão mais familiarizados com a administração de regimes complexos e com o tratamento de sua toxicidade.

Grupos historicamente marginalizados frequentemente são desproporcionalmente excluídos dos ensaios clínicos e podem não ter recursos para visitar clínicas ou aderir ao tratamento, o que pode levar a piores resultados.

"Como médicos, devemos reconhecer que os resultados podem não ser tão bons na prática clínica", disse Visram no comunicado. "Muitas vezes usamos os resultados dos ensaios clínicos para explicar aos pacientes o que podem esperar do tratamento, mas é importante entender que podemos estar causando mais danos se não soubermos se este [resultado do ensaio clínico] é realmente aplicável ao seu paciente".

Os pesquisadores pediram mais pesquisas para entender melhor os fatores que determinam essas diferenças entre os resultados dos ensaios clínicos e os da prática habitual.

## Referências

1. Visram A, Chan KKW, Seow H, et al. Comparison of the efficacy in clinical trials versus effectiveness in the real-world of treatments for multiple myeloma: a population-based cohort study. Presented at: 65th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA: December 9-12, 2023; Abstr 541. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-189506>
2. Studies uncover drivers of health disparities and opportunities to enhance equity. News release. PRNewswire. December 9, 2023. Accessed December 16, 2023. <https://prn.to/48iAXyP>
3. Multiple myeloma: statistics. Cancer.net. Updated March 2023. Accessed December 16, 2023. <https://www.cancer.net/cancer-types/multiple-myeloma/statistics>

**Possíveis mudanças legislativas às regulamentações brasileiras de ensaios clínicos**

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)

**Tags: Conselho Nacional de Saúde, independência dos CEP, independência dos CEI, sistema CEP-CONEP, acelerar a revisão dos ensaios clínicos**

A Lexology publicou um artigo sobre possíveis mudanças na regulamentação brasileira de ensaios clínicos [1], segue um resumo. No momento, o Brasil não tem uma lei que regule a pesquisa biomédica em seres humanos, mas sim uma combinação de regras emitidas pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), mas isso pode mudar. Na última quarta-feira, 29 de novembro, a Câmara dos Deputados aprovou o Projeto de Lei nº 6007/2023, que regulamenta as pesquisas clínicas em seres humanos e estabelece o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica em Seres Humanos. O texto já havia sido aprovado pelo Senado, mas terá de ser reexaminado porque a Câmara dos Deputados introduziu algumas mudanças.

Se a lei for aprovada pelo Senado, as principais mudanças ao sistema atual serão as seguintes:

- Redução dos prazos dadas para as entidades competentes para análise dos documentos e concessão das aprovações;
- O Poder Executivo passaria a ser responsável pelo registro, treinamento e supervisão dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), deixando de ser responsabilidade da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), entidade vinculada ao Conselho Nacional de Saúde;
- O CEP estaria vinculado à instituição responsável pelas pesquisas; e;
- As regras para o acesso pós-ensaio dos participantes a tratamentos e testes diagnósticos aprovados seriam mudadas. O texto aprovado não exclui o direito do paciente de ter acesso ao tratamento, mas estabelece regras para sua aquisição e manutenção.

Outro aspecto importante da lei consiste em alinhar a regulamentação brasileira aos padrões internacionais, o que simplificaria a realização de estudos multicêntricos e fortaleceria a confiança no sistema global de pesquisa.

Essas mudanças não contam com o apoio de todas as partes envolvidas. No entanto, acredita-se que os processos de revisão ética e de regulamentação serão acelerados.

Várias propostas levantaram preocupações éticas e de segurança do paciente na CONEP, incluindo as seguintes: que os CEPs deveriam operar de forma independente, com suas próprias regulamentações; que o Poder Executivo deveria determinar o órgão responsável por registrá-los, supervisioná-los e treiná-los; e que os CEPs deveriam estar vinculados às instituições responsáveis pela realização de pesquisa clínica.

As entidades públicas relacionadas à CONEP também se opõem à descontinuidade do envolvimento da CONEP na regulamentação ética da pesquisa clínica. Eles argumentam que, se os CEPs forem independentes e vinculados às instituições que conduzem os estudos, a estrutura regulatória nacional será enfraquecida.

Os grupos de pacientes e a comunidade médica são a favor da mudança legislativa e afirmam que os padrões éticos, técnicos e científicos não serão afetados e serão inerentes às atividades de todas as entidades envolvidas no processo, tanto públicas quanto privadas.

Os que defendem lei afirmam que, se aprovada, o Brasil estaria entre os dez primeiros países no ranking mundial de pesquisas clínicas, pois teria um sistema legal ético e cientificamente sólido, bons pesquisadores, capacidade de recrutar participantes, diversidade étnica e um forte ecossistema de saúde. De acordo com seus defensores, seu impacto econômico seria significativo, chegando a vários bilhões de reais.

**Fonte Original**

DLA Piper. New bill establishing rules for clinical trials with humans and instituting the National Ethics System governing clinical research – Brazil. Lexology, 6 de diciembre de 2023

[https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=7ac82adc-f014-41d2-ae23-73165a3b6101&utm\\_source=Lexology+Daily+Newsfeed&utm\\_medium=HTML+email+-+Body+-+General+section&utm\\_campaign=Lexology+subscriber+daily+feed&utm\\_content=Lexology+Daily+Newsfeed+2023-12-07&utm\\_term=](https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=7ac82adc-f014-41d2-ae23-73165a3b6101&utm_source=Lexology+Daily+Newsfeed&utm_medium=HTML+email+-+Body+-+General+section&utm_campaign=Lexology+subscriber+daily+feed&utm_content=Lexology+Daily+Newsfeed+2023-12-07&utm_term=)

**EUA: Participação e transparência da indústria nos ensaios clínicos mais citados, 2019-2022**

*(Industry Involvement and Transparency in the Most Cited Clinical Trials, 2019-2022)*

Siena LM, Papamanolis L, Siebert MJ, Bellomo RK, Ioannidis JPA.

*JAMA Netw Open.* 2023;6(11):e2343425. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.43425

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2811814> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags: viés em estudos clínicos, conflitos de interesse em estudos clínicos, envolvimento da indústria em estudos clínicos**

**Resumo**

**Importância.** A indústria desempenha um papel significativo nos ensaios clínicos mais citados, e o comprometimento das empresas com a transparência dos ensaios é muito variável.

**Objetivo.** Avaliar a participação da indústria e as características da transparência dos ensaios clínicos mais recentes que são mais citados na medicina.

**Desenho, ambiente e participantes.** Este estudo transversal consistiu em uma metanálise dos ensaios clínicos randomizados e não randomizados publicados em 2019 ou posteriormente. Foram selecionados para análise os 600 ensaios clínicos sobre qualquer tipo de doença ou ambiente, que até dezembro de 2022 tinham atraído o maior número de citações no Scopus. Os dados foram analisados entre março e setembro de 2023.

**Principais resultados e medidas.** Os resultados de interesse foram o tipo de participação da indústria (como patrocinador, autor e analista) e a transparência dos ensaios clínicos (protocolos, planos de análise estatística e disponibilidade de dados e códigos).

**Resultados.** Entre os 600 ensaios, com uma mediana do tamanho da amostra de 415 participantes avaliados (intervalo interquartil: 124-1.046), 409 (68,2%) receberam financiamento da indústria e 303 (50,5%) foram financiados exclusivamente pela indústria. Um total de 354 ensaios (59,0%) incluíram autores da indústria, 280 (46,6%) envolveram analistas da indústria e 125 (20,8%) foram analisados exclusivamente por pessoal da indústria.

Entre os ensaios financiados pela indústria, 364 (89,0%) chegaram a conclusões favoráveis ao patrocinador. A maioria dos ensaios (478 ensaios [79,7%]) incluiu uma declaração de disponibilidade de dados e a maioria indicou a intenção de compartilhar os dados, mas apenas 16 ensaios (2,7%) os disponibilizaram para outros.

## A FDA publica um banco de dados que identifica os responsáveis por ensaios clínicos que não informam os resultados

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)

**Tags:** transparência dos ensaios clínicos, informar os resultados dos ensaios clínicos, envergonhar quem não cumpre a norma, desempenho da FDA

Ed Silverman informou [1] que, em uma tentativa de melhorar a transparência dos ensaios clínicos, a FDA publicou no início de dezembro de 2023 uma página [2] com avisos preliminares enviados a empresas, universidades e pesquisadores que não registraram ensaios clínicos e não relataram os resultados do estudo de forma oportuna.

Até o momento, a agência enviou cerca de 120 avisos preliminares e, se os interessados não responderem, a FDA pode emitir um aviso de descumprimento e impor sanções.

A Statnews [1] explica que a Lei de Emendas da FDA, adotada em 2007, exige que os patrocinadores registrem os estudos no ClinicalTrials.gov dentro de 21 dias após a inclusão do primeiro participante, e publiquem um resumo dos resultados no mesmo banco de dados dentro de 12 meses após a conclusão do estudo. Mas essa lei não está sendo cumprida. Aproximadamente 22% dos mais de 19.400 estudos não informaram resultados, de acordo com o FDA Trials Tracker [3], um site criado por pesquisadores do Reino Unido para monitorar o desempenho da

Mais de três quartos dos ensaios tinham protocolos completos (482 ensaios [82,0%]) ou planos de análise estatística disponíveis (446 ensaios [74,3%]), mas apenas 27 ensaios (4,5%) mencionaram explicitamente ter compartilhado o código de análise (8 facilmente disponíveis; 19 por meio de solicitação).

Os ensaios randomizados tiveram mais probabilidade do que os não randomizados de envolver exclusivamente analistas da indústria (107 ensaios [22,9%] versus 18 ensaios [13,6%];  $p = 0,02$ ), divulgar protocolos completos (405 ensaios [86,5%] versus 87 ensaios [65,9%];  $p < 0,001$ ) e ter planos de análise estatística disponíveis (373 ensaios [79,7%] versus 73 ensaios [55,3%];  $p < 0,001$ ). Quase todos os estudos não randomizados financiados pela indústria (90 de 92 estudos [97,8%]) favoreceram o patrocinador. Entre os ensaios financiados pela indústria, o financiamento exclusivo pela indústria (odds ratio, 2,9; IC 95%, 1,5-5,4) e autores afiliados à indústria (odds ratio, 2,9; IC 95%, 1,5-5,6) estavam associados a conclusões favoráveis ao patrocinador.

**Conclusões e importância.** Este estudo transversal ilustra que há uma grande participação da indústria nos ensaios clínicos mais citados, não apenas no financiamento, mas também na autoria das publicações e na provisão de analistas de dados. A participação da indústria foi associada a conclusões que favoreciam o patrocinador. Embora os ensaios mais influentes tenham relatado planos de compartilhamento de dados e disponibilização de protocolos e planos de análise estatística, os dados brutos e o código raramente estavam disponíveis.

FDA. O site estima que, até o momento, a FDA poderia ter aplicado multas de mais de US\$ 56,9 bilhões, mas mesmo assim ainda não cobrou nada.

A FDA só começou a enviar os chamados avisos de descumprimento há dois anos e só ameaçou cinco vezes impor uma multa por não publicar os resultados do estudo no ClinicalTrials.gov.

A boa notícia é que mais de 90% dos fabricantes de medicamentos e das universidades que receberam avisos preliminares dos reguladores por não enviarem os resultados oportunamente responderam rapidamente publicando as informações no ClinicalTrials.gov, de acordo com uma análise de 2021 feita pela *Universities Allied for Essential Medicines* (Universidades Aliadas para Medicamentos Essenciais), uma organização sem fins lucrativos dirigida por estudantes de medicina que busca melhorar o acesso a medicamentos e fortalecer a transparência da pesquisa.

A análise também constatou que o tempo médio que os patrocinadores levaram para responder após receberem a notificação foi de apenas três semanas. A UAEM também observou que a FDA não havia usado seu poder de impor multas

civis e pediu que a FDA fosse mais assertiva. Uma das sugestões foi a publicação dos dados em um site.

Os Institutos Nacionais de Saúde também estão sendo pressionados para melhorar a supervisão da publicação dos resultados dos estudos que financiam.

No início deste ano, uma análise constatou que o NIH forneceu US\$ 362 milhões em subsídios para a realização de ensaios clínicos que envolveram pelo menos 41.000 crianças em um período de três anos, mas muitos resultados nunca foram publicados. Em março, o NIH divulgou dados que mostram que a divulgação dos resultados dos ensaios clínicos patrocinados pela agência tem melhorado: no ano fiscal de 2022, 41% dos resultados dos ensaios foram publicados no ClinicalTrials.gov, em comparação com 34% no ano anterior e apenas 29% no ano fiscal de 2020. Em média, 96% dos resultados dos estudos acabaram sendo enviados ao banco de dados, mas apenas um terço foi enviado dentro do prazo.

No ano passado, um relatório emitido pelo Gabinete do Inspetor Geral do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA constatou que o NIH não conseguiu verificar se os resultados foram informados no ClinicalTrials.gov para metade dos 72 estudos financiados em 2019 e 2020.

A FDA reconheceu a falta de "recursos orçamentários específicos dedicados exclusivamente a verificar o uso adequado do ClinicalTrials.gov".

#### Fonte Original

1. Silverman E. In response to criticism, FDA publishes new database of wayward clinical trial sponsors. Stat 14 de diciembre de 2023. <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/12/14/fda-nih-clinical-trial-transparency/>
2. <https://www.fda.gov/science-research/fdas-role-clinicaltrialsgov-information/pre-notices-potential-noncompliance>
3. <https://fdaaa.trialstracker.net/>

### Melhoria do Registro e Relato Oportunos, Precisos e Completos de Informações Resumidas de Resultados em ClinicalTrials.gov Iniciativa de Transformação de Ensaios Clínicos [CTTI]. *Improving Timely, Accurate, and Complete Registration and Reporting of Summary Results Information on ClinicalTrials.gov Clinical Trial Transformation Initiative [CTTI]*

2024 CTTI Reporte (de livre acesso em inglês)

[https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2024/01/CTTI\\_SuggestedPractices\\_ClinicalTrials-gov\\_FINAL.pdf](https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2024/01/CTTI_SuggestedPractices_ClinicalTrials-gov_FINAL.pdf)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** transparência de estudos clínicos, registro de estudos clínicos, registro de estudos clínicos, como usar o registro de estudos clínicos, CTTI

#### Resumo

A Iniciativa para Transformar os Ensaios Clínicos (CTTI, na sigla em inglês), como parte de sua parceria público-privada com a FDA, conduziu este projeto para apoiar e fortalecer o registro e a publicação de resumos de resultados de ensaios clínicos no ClinicalTrials.gov de forma mais sistemática, oportuna, precisa e completa. O estudo envolveu uma revisão bibliográfica e entrevistas em profundidade para investigar os fatores e barreiras para o registro e a apresentação de resumos de resultados de ensaios clínicos, bem como obter sugestões para melhorias.

Posteriormente, a CTTI usou as informações obtidas por meio dessas atividades para desenvolver uma pesquisa sobre as barreiras para o registro e a apresentação oportuna, precisa e completa dos resumos de resultados, bem como propor soluções.

Os entrevistados indicaram que o principal desafio para o registro e relato de resumos de resultados de ensaios clínicos era

a falta de compreensão por parte dos responsáveis sobre os tipos de ensaios que devem ser registrados, quando o ensaio deve ser registrado e quando e para quais ensaios o resumo dos resultados deve ser postado.

Também foram identificados problemas relacionados à clareza dos requisitos, políticas organizacionais e falta de harmonização com os requisitos de outras agências reguladoras e registros. Os entrevistados apontaram a comunicação como um fator-chave para lidar com os desafios para o registro e a apresentação oportuna, precisa e completa de resumos de resultados no ClinicalTrials.gov, e sugeriram uma estratégia centralizada e proativa que inclua comunicação e educação das partes responsáveis pelo registro e apresentação de resumos de resultados no ClinicalTrials.gov.

Além disso, os entrevistados sugeriram que a FDA poderia ajudar fornecendo recursos, como sessões informativas gravadas previamente, eventos virtuais e presenciais, conferências e workshops, e melhorando a comunicação para explicar as normas e estratégias que utiliza para garantir a conformidade.

### EUA. Guias da FDA relacionados com os dados do mundo real e com a evidência do mundo real

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** uso de dados do mundo real, gerar evidência do mundo real, guias da FDA

O guia [Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices](#) (Uso de Evidência do Mundo Real para dar Suporte à Tomada de Decisão Regulatória) [1] atualiza e esclarece como a FDA avalia os dados do mundo

real (RWD) para determinar se são suficientes e podem ser usados na tomada de decisão regulatória para produtos de saúde. Também amplia as recomendações para os patrocinadores de ensaios clínicos que coletam dados do mundo real.

O guia Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products (Avaliando Registros que dão Suporte à tomada de decisão regulatória para Fármacos e Produtos Biológicos) [2] apresenta considerações para os patrocinadores que se propõem a criar um registro ou usar um registro existente para apoiar a tomada de decisão regulatória sobre a eficácia ou a segurança de um medicamento.

Os aspectos relacionados ao uso de padrões de dados aceitos pela FDA para inclusão em aplicações de marketing usando dados de mundo real foram incluídos no guia Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data (Estândares de Dados para Apresentações de Produtos Biológicos e Fármacos Contendo Dados do Mundo Real) [3].

Apoiar o estabelecimento de uma infraestrutura de dados robusta, o desenvolvimento de novos métodos e testes analíticos e a integração de evidências do mundo real com os resultados de ensaios clínicos tradicionais exigirão a colaboração de todos os setores: serviços de saúde, pesquisas e tecnologia, bem como o envolvimento direto do paciente. Para contribuir com esse processo, a FDA está apoiando projetos de pesquisa (ou "demonstração") que visam melhorar a qualidade dos dados e das evidências da prática clínica (RWD e RWE). É essencial fortalecer os sistemas de geração e coleta de dados novos e melhores, e analisá-los para obter evidências que informem e melhorem as muitas decisões que tomamos como consumidores, pacientes, famílias, médicos e reguladores.

A FDA já é capaz de analisar aplicativos que incluem ou dependem exclusivamente de dados do mundo real. A aceitação de análises avançadas de dados, incluindo dados do mundo real, também foi incorporada à Estratégia de Tecnologia da Informação da FDA para o ano fiscal de 2024-2027 [4]. As iniciativas que estão sendo implementadas pela FDA continuarão a promover a conscientização e a consistência na análise de pedidos de comercialização com dados do mundo real.

Em 2024, as agências de saúde dos EUA enfatizarão as evidências do mundo real, incluindo ensaios clínicos prospectivos conduzidos no local de atendimento, pós-comercialização e nas áreas de políticas de saúde.

### Referências

1. FDA. Draft: Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. December 2023. Not for implementation. Contains non-binding recommendations. This guidance is being distributed for comment purposes only. Submit Comments by 02/20/2024.
2. FDA. Real-World Data: Assessing Registries To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products. December 2023. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-registries-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological-products>
3. FDA. Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data. Guidance for Industry. December 2023. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/data-standards-drug-and-biological-product-submissions-containing-real-world-data>
4. FDA. FDA Information Technology Strategy for Fiscal Years 2024-2027 <https://www.fda.gov/media/172067/download?attachment>

## A FDA atualiza os requisitos do consentimento informado dos ensaios de risco mínimo

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)

**Tags: consentimento informado, regulamentos CEP, pesquisas de risco mínimo**

No dia 21 de dezembro, a Regulatory News [1] informou que a FDA publicou a versão final da regra que permite que os CEPs (conhecidos nos EUA como Institutional Review Boards ou IRBs) renunciem ou alterem as informações que devem ser incluídas no consentimento informado para ensaios clínicos que envolvam um risco mínimo para os participantes. A nova diretriz harmoniza as regras da FDA com outros requisitos federais, incluindo a Regra Comum (Ver Federal Register Notice <https://public-inspection.federalregister.gov/2023-27935.pdf>).

A primeira versão dessa nova norma foi emitida em 2018 e responde à implementação das disposições da Lei de Curas do Século XXI, que permite que a FDA remova a exigência de consentimento informado para determinados ensaios clínicos de risco mínimo. De acordo com a Regulatory News no artigo resumido abaixo [1], até janeiro de 2024, quando a nova diretriz entrou em vigor, a FDA só isentava do consentimento informado estudos realizados em situações em que a vida estivesse em risco, quando determinados requisitos de pesquisas de emergência fossem atendidos e, com uma exceção presidencial, no caso de operações militares específicas.

**A nova diretriz estabelece cinco critérios para que os CEPs dispensem ou modifiquem o consentimento informado:**

- A pesquisa clínica envolve "apenas um risco mínimo" para os sujeitos da pesquisa.
- A dispensa ou alteração do consentimento informado não afetará negativamente os direitos e o bem-estar dos participantes.
- As pesquisas não podem ser realizadas sem a dispensa ou alteração do consentimento informado.
- Quando apropriado, os participantes receberão informações adicionais relevantes após participarem da pesquisa.
- Quando se trata de pesquisas que coletam informações privadas identificáveis ou amostras biológicas identificáveis, a pesquisa não poderá ser conduzida de forma prática sem o uso das informações ou amostras biológicas em um formato identificável.

O critério que mais foi questionado foi o último, mas a FDA decidiu adotá-lo para harmonizar a norma com a Regra Comum.

Outros comentaram que a dispensa do consentimento informado entrava em conflito com os padrões internacionais, incluindo o Código de Nuremberg, a Declaração de Helsinque e o Pacto Internacional sobre Direitos Civis e Políticos. A FDA discordou: "A dispensa só é permitida em circunstâncias em que os riscos apresentados aos sujeitos pela pesquisa sejam mínimos e em que um CEP/IRB tenha analisado a pesquisa e determinado, entre outras coisas, que a dispensa ou alteração não afetará negativamente os direitos e o bem-estar dos sujeitos. Se a pesquisa puder ser conduzida de forma prática sem a dispensa do consentimento informado, os pesquisadores não poderão obter uma dispensa de acordo com essa regra", escreveu a agência.

Alguns comentários expressaram a preocupação de que o critério de "risco mínimo" fosse muito vago e pudesse cair em mal-uso. Também foi sugerido que os CEPs/IRBs não deveriam determinar o que constitui "risco mínimo". A agência respondeu incluindo o seguinte parágrafo na versão final da regra: "Devido à consistência de longa data nas definições de risco mínimo

fornecidas nos regulamentos da FDA e na Regra Comum, os CEPs/IRBs têm experiência na aplicação do termo 'risco mínimo' em pesquisas com seres humanos, incluindo a determinação de quando uma investigação clínica não envolve mais do que o risco mínimo".

A FDA também se recusou a adicionar um novo processo para que os CEPs documentassem a tomada de decisão sobre a dispensa ou alteração de uma pesquisa clínica, uma vez que a FDA já inspeciona os CEPs para garantir que eles sigam os regulamentos da FDA na hora de aprovar e revisar uma pesquisa.

A FDA disse que publicará uma guia para ajudar os CEPs/IRBs a aplicar a nova norma.

#### Fonte Original

1. Mary Ellen Schneider. FDA eases informed consent requirements for minimal risk trials. Regulatory News, 21 December 2023 <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/12/fda-eases-informed-consent-requirements-for-minima>

### Avaliação de Risco-Benefício para Novos Medicamentos e Produtos Biológicos. Guia para a indústria (Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products. Guidance for Industry)

FDA, outubro 2023

<https://www.fda.gov/media/152544/download>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags: avaliação risco-benefício, guia da FDA, aprovar novos medicamentos**

A FDA anuncia a disponibilidade do guia final para a indústria intitulado "Avaliação de risco-benefício para medicamentos e produtos biológicos humanos" (Benefit-Risk Assessment for Human Drug and Biological Products). A FDA desenvolveu essa guia para cumprir os compromissos adotados na sexta autorização da Lei de Taxa de Usuário de Medicamentos de Prescrição (PDUFA VI) sob o Título I da Lei de Reautorização da FDA de 2017 e com os requisitos da Lei de Curas do Século XXI.

O objetivo deste guia é proporcionar aos patrocinadores de medicamentos e a outras partes interessadas maior clareza sobre como a FDA incorpora considerações sobre os benefícios, os riscos e as opções de gerenciamento de riscos de um medicamento nas decisões regulatórias pré e pós-comercialização de solicitações de novos medicamentos (New Drug Application, NDAs) ou solicitações de licenças biológicas (Biologics License Applications, BLAs). Este guia é a versão final do guia preliminar com o mesmo título, publicado em setembro de 2021.

### Europa. Experiências e desafios com o novo Regulamento Europeu de Ensaios Clínicos (Experiences and challenges with the new European Clinical Trials Regulation)

Patrick-Brown TDJH, Bourner J, Kali S. et al.

*Trials* 2024;25(3) <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07869-x>

<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-023-07869-x> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags: CTIS, regulamentação de ensaios clínicos na Europa, acelerar a aprovação de ensaios clínicos**

#### Resumo

**Antecedentes:** O novo Sistema de Informações de Ensaios Clínicos (Clinical Trials Information System, CTIS) da Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA), baseado no Regulamento de Ensaios Clínicos (CTR EU 536/2014), entrou em vigor no dia 31 de janeiro de 2022 e tinha como objetivo oferecer uma abordagem mais fácil e simplificada para o registro de ensaios clínicos realizados na Europa. Usando a experiência adquirida com a nova estrutura regulatória de três estudos de pesquisa clínica europeus multinacionais de doenças infecciosas propensas a

surtos, este artigo descreve as vantagens e desvantagens do novo procedimento de apresentação de ensaios clínicos.

**Métodos:** Registramos o tempo para aprovação, o tamanho do dossiê de solicitação e o número de solicitações de informações (requests for information, RFIs) para cada estudo. Também exploramos a experiência de cada estudo dentro da configuração regulatória e seu uso do CTIS para documentar as consequências práticas e reais do sistema em estudos individuais. O estudo avalia a experiência de três estudos multinacionais conduzidos na Europa, trabalhando em ambientes regulatórios na UE e fora da UE.

**Resultados:** Embora o tempo para a aprovação ética e regulatória tenha melhorado desde a implementação da nova regulamentação, os prazos para as aprovações ainda são inaceitavelmente lentos, principalmente para estudos realizados no contexto de um surto em evolução. Dentro do novo procedimento de aprovação regulatória, existem evidências de requisitos de aplicação conflitantes, aumento o excesso de documentação, barreiras para a apresentação de modificações importantes e obstáculos técnicos debilitantes.

**Conclusões:** A CTIS prometeu reduzir a expectativa administrativa, mas infelizmente isso não foi alcançado. Tem desafios que precisam ser urgentemente confrontados e abordados para que os colaboradores internacionais de pesquisa possam gerenciar com eficácia as futuras crises sanitárias. Embora o valor da pesquisa multinacional sobre surtos seja claro, as limitações e os atrasos impostos pelo

sistema, que levantam questões éticas desafiadoras sobre a regulamentação, são prejudiciais a todas as pesquisas clínicas, especialmente os estudos acadêmicos financiados com recursos públicos. Este relatório é relevante tanto para reguladores quanto para pesquisadores clínicos. Espera-se que essas descobertas possam ajudar a melhorar os ensaios clínicos pan-Europeus, especialmente para fins de preparação e resposta epidêmica.

### Registro de Ensaios

Este documento faz referência à experiência adquirida durante o gerenciamento de três ensaios pan-Europeus: EU-SolidAct's Bari-SolidAct (CT No. 2022-500385-99-00 - 15 de março de 2022) e AXL-SolidAct (CT No. 2022-500363-12-00 - 19 de abril de 2022), e MOSAIC (CT No. 2022-501132-42-00 - 22 de junho de 2022).

## Regras de transparência revisadas para o Sistema de Informação de Ensaios Clínicos da UE [CTIS]

(Revised transparency rules for the EU Clinical Trials Information System [CTIS])

EMA, 6 de outubro de 2023

<https://www.ema.europa.eu/en/news/revised-transparency-rules-eu-clinical-trials-information-system-ctis>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

### Tags: CTIs, transparência nos ensaios clínicos, publicação oportuna dos dados de ensaios clínicos

A EMA adotou as Regras de Transparência Revisadas do CTIS [1] para a publicação de informações sobre ensaios clínicos apresentados por meio do Sistema de Informações sobre Ensaios Clínicos [2]. As simplificações introduzidas darão acesso às informações sobre ensaios clínicos aos stakeholders, incluindo pacientes e profissionais de saúde, de maneira mais rápida e mais eficiente.

Uma das mudanças-chave das regras revisadas é a remoção do mecanismo de deferimento, que permitia que os patrocinadores adiassem a publicação de determinados dados e documentos por até sete anos após a finalização do ensaio para proteger dados pessoais e informações comerciais confidenciais (Commercially Confidential Information, CCI).

As regras atualizadas atingem um equilíbrio entre a transparência das informações e a proteção das informações comercialmente confidenciais. Elas beneficiam os pacientes, porque as principais informações sobre ensaios clínicos, que os pacientes sinalizaram como sendo mais relevantes para eles, são publicadas com antecedência. Elas também introduzem simplificações no processo que beneficiam os patrocinadores de ensaios clínicos que precisam proteger informações comercialmente confidenciais e dados pessoais. Finalmente, beneficiam os profissionais de saúde porque o sistema resultante fica mais fácil de usar, facilitando o acesso a informações sobre ensaios clínicos e sobre a inscrição para ensaios clínicos, além de aumentar a consciência sobre possíveis opções de tratamento.

As atualizações foram causadas pelo feedback dos stakeholders e pela experiência após o lançamento do sistema. Uma consulta pública de oito semanas foi realizada entre Maio e Junho de 2023.

As regras de transparência revisadas serão aplicadas após sua implementação técnica no CTIS, incluindo seu portal público, que se espera ter finalizado no segundo trimestre de 2024. A data efetiva de conclusão do processo e a entrada em vigor das novas regras serão comunicadas aos usuários do sistema antes de se tornarem aplicáveis.

### Sobre a CTIS

O CTIS é o único ponto de entrada na UE para a apresentação e a avaliação de solicitações de ensaios clínicos para patrocinadores e reguladores. O sistema inclui um banco de dados público pesquisável para profissionais de saúde, pacientes e o público em geral, a fim de proporcionar o alto nível de transparência previsto pelo regulamento.

A autorização e a supervisão dos ensaios clínicos são de responsabilidade dos estados membros da UE/EEE, e a EMA é responsável pela manutenção do CTIS. A Comissão Europeia supervisiona a implementação da Regulamentação de Ensaios Clínicos [2].

### Referências

1. EMA. Revised CTIS Transparency Rules  
[https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/revised\\_ctis\\_transparency\\_rules\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/revised_ctis_transparency_rules_en.pdf)
2. EMA. Clinical Trials Regulation.  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/clinical-trials-human-medicines/clinical-trials-regulation>

Peru. **Decreto Supremo que altera e incorpora vários artigos no Regulamento de Ensaios Clínicos, aprovado pelo Decreto Supremo nº 021-2017-SA. Decreto Supremo nº 028-2023-AS** (*Decreto Supremo que modifica e incorpora diversos artículos en el Reglamento de Ensayos Clínicos, aprobado por Decreto Supremo Nº 021-2017-SA. Decreto Supremo no 028-2023-SA*)  
 O Governo do Peru, 18 de outubro de 2023. <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/5309883/4764233-decreto-supremo-n-028-2023-sa.pdf>  
 Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

Este decreto é emitido levando em conta:

"Que, o Regulamento de Ensaios Clínicos, aprovado pelo Decreto Supremo Nº 021-2017-SA, estabelece o procedimento para a autorização, execução e ações posteriores à execução dos ensaios clínicos no país;

O Artigo 2, parágrafo 2.1 (10) do Regulamento acima mencionado define a emenda conforme a descrição por escrito da(s) mudança(s) ou esclarecimento formal de um protocolo de pesquisa e/ou consentimento informado;

Que, se torna necessário alterar e incorporar vários artigos ao Regulamento de Ensaios Clínicos como o fim de regulamentar pequenas alterações no protocolo e/ou no termo de consentimento livre e esclarecido, excluindo-os do ato de alteração;

Que, em virtude do número 18 do inciso 28. 1 do artigo 28 do Regulamento que desenvolve o Marco Institucional que rege o Processo de Melhoria da Qualidade Regulatória e estabelece as Normas Gerais para a aplicação da Análise de Impacto Regulatório Ex Ante, aprovado pelo Decreto Supremo Nº 063-2021-PCM, considera-se que o presente projeto regulatório está excluído do âmbito da AIR Ex Ante, já que não incorpora e nem modifica normas, proibições, limitações, obrigações, condições, requisitos, responsabilidades ou qualquer requisito que gere ou implique uma variação de custos em seu cumprimento, pois unicamente está sendo incluída a regulamentação de mudanças menores no protocolo e/ou no termo de consentimento livre e esclarecido, diferenciando-os do ato de emenda, pelo fato de que, por se referirem a modificações não substanciais, somente procederiam com a aprovação do mesmo Comitê Institucional de Ética em Pesquisas (CIEP) que aprovou sua vigente versão;

Conforme as disposições do artigo 118, parágrafo 8 da Constituição Política do Peru; e da Lei Nº 29158, Lei Orgânica do Poder Executivo"

O decreto pode ser lido no link que aparece no cabeçalho, e afirma que o consentimento informado tem que ser aprovado por um CEP registrado e credenciado pelo INS, o patrocinador é responsável por "garantir a revisão e aprovação por um CIEP registrado e credenciado pelo INS de todos os documentos relacionados à realização de um ensaio clínico para posterior submissão ao INS, conforme estabelecido neste Regulamento, bem como a autorização da execução do ensaio clínico pela instituição de pesquisa onde será realizado, antes de seu início". E ainda, quando aplicável, garantir que a pequena alteração proposta no protocolo e/ou no termo de consentimento informado esteja de acordo com o disposto neste Regulamento e nas normas emitidas pela Direção de Pesquisa e Inovação em Saúde –DIIS do Instituto Nacional de Saúde, permanecendo o patrocinador responsável pela execução do protocolo". Já é obrigação do

pesquisador principal "obter a aprovação do ensaio clínico por um CIEP registrado e credenciado pelo INS, antes de seu início".

O Anexo 4 detalha os elementos que devem ser incluídos no consentimento informado.

O Decreto permite que a revisão de ensaios clínicos multicêntricos se centralize em um único CIEP.

"Artigo 60: Funções dos Comitês Institucionais de Ética em Pesquisa.

Os CEPs têm as seguintes funções a respeito dos ensaios clínicos submetidos à sua consideração: (...)

(i) Revisar e aprovar os documentos vinculados à realização de ensaios clínicos para apresentação ao INS, conforme estabelecido no presente Regulamento. A aprovação inicial dos documentos para a realização de um ensaio clínico pode ser feita por um único CIEP registrado e credenciado de qualquer uma das instituições de pesquisa onde o ensaio clínico for realizado, no caso de um ensaio multicêntrico, desde que as regras da Instituição de Pesquisa o permitam. No caso de estudos em um único local, a aprovação inicial dos documentos para a realização de um ensaio clínico deve ser realizada por um CIEP registrado e credenciado pelo INS. O CIEP que realizar a aprovação é responsável pela supervisão e monitoramento do ensaio clínico, de acordo com as disposições do Regulamento e as estabelecidas para tal fim pelo INS".

**Artigo 85-A. Autorização de pequenas mudanças no protocolo de pesquisa e/ou no consentimento informado.** A(s) mudança(s) menor(es) do protocolo de pesquisas e/ou do termo de consentimento informado deverá(ão) proceder com a aprovação do mesmo CIEP que aprovou sua vigente versão, devendo o Patrocinador comunicá-la(s) por escrito à Diretoria de Pesquisa e Inovação - DIIS do Instituto Nacional de Saúde - INS em até dez (10) dias úteis antes de sua implementação. Uma alteração menor não gera uma nova versão do protocolo ou do termo de consentimento informado autorizado; caso seja feita uma emenda posterior ao protocolo, ela deverá conter a alteração menor realizada. A DIIS da INS aprova, por meio de Resolução, a lista das premissas exaustivas e não substanciais que são consideradas como alteração(ões) menor(es) ao protocolo e/ou ao termo de consentimento informado.

**Artigo 85-B. Emendas e Mudanças Menores em Ensaios Clínicos Multicêntricos e Unilocais.** Quando o ensaio clínico for realizado em mais de um centro de pesquisa, a aprovação de pequenas emendas e alterações no protocolo de pesquisa e/ou no termo de consentimento informado é realizada apenas pelo CIEP que aprovou a vigente versão do protocolo de pesquisa e/ou do termo de consentimento informado, que é responsável pela supervisão e monitoramento do ensaio clínico. No caso de estudos clínicos em um único local, a revisão e a aprovação de

pequenas emendas e alterações no protocolo de pesquisa e/ou no termo de consentimento informado são realizadas apenas pelo CIEP que aprovou a vigente versão do protocolo de pesquisa e/ou do termo de consentimento informado.

Ademais, o Patrocinador, as instituições de pesquisa e os CIEPs envolvidos podem concordar em um documento que um único

CIEP credenciado de qualquer uma das instituições de pesquisa onde um ensaio clínico multicêntrico está sendo realizado pode avaliar e aprovar pequenas emendas e alterações no ensaio clínico em sua totalidade, e também pode ser encarregado de realizar a supervisão e o monitoramento do ensaio clínico, ou essa responsabilidade pode permanecer com o CIEP que aprovou a vigente versão.

Reino Unido. **Novas diretrizes para ensaios clínicos são definidas para aumentar a transparência e apoiar o progresso no desenvolvimento de novas terapias** (*New clinical trial guidelines set to increase transparency and support progress in developing new therapies*)

*Institute of Cancer Research*, 20 de outubro de 2023

<https://www.icr.ac.uk/news-archive/new-clinical-trial-guidelines-set-to-increase-transparency-and-support-progress-in-developing-new-therapies>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags: transparência dos ensaios clínicos, qualidade dos relatórios de ensaios clínicos, CONSORT- DEFINE, SPIRIT-DEFINE**

Novas diretrizes foram desenvolvidas para ajudar os pesquisadores a garantir que seus protocolos e relatórios de ensaios clínicos estejam completos, sejam de alta qualidade e sejam transparentes. O aumento da consistência entre esses documentos facilitará as comparações entre diferentes estudos e reduzirá as ineficiências da pesquisa.

Uma equipe internacional de especialistas em ensaios clínicos desenvolveu dois documentos com orientações, ambos focados na fase inicial de ensaios clínicos de estabelecimento de doses. Esse trabalho pode ter um impacto significativo a longo prazo no futuro da pesquisa, melhorando sua qualidade e aumentando o conhecimento científico compartilhado, além de aprimorar o atendimento aos pacientes e a segurança.

**Melhorando a segurança dos pacientes e tornando os ensaios mais eficientes**

A grande variação na forma como os resultados dos ensaios é relatados pode limitar a utilidade desses resultados para outros pesquisadores, o que pode prejudicar o progresso da medicina. Enquanto isso, os baixos padrões dos relatórios e os protocolos mal desenhados colocam em risco a segurança do paciente e desperdiçam recursos que já são limitados.

Pesquisadores da Unidade de Ensaios Clínicos e Estatística (Clinical Trials and Statistics Unit, ICR-CTSU) [1] do Instituto de Pesquisa em Câncer, de Londres, lideraram o projeto DEFINE (DosE-FIndiNg Extensions, Extensões de Estabelecimento de Doses) [2] em parceria com especialistas internacionais. Esse esforço colaborativo foi impulsionado por uma necessidade crítica de orientação personalizada em ensaios de estabelecimento de doses na fase inicial [3] e resultou na criação de novas listas de verificação para equipes de pesquisa. Comumente chamados de ensaios de fase I, esses estudos são fundamentais para fornecer informações sobre como uma nova terapia interage com o corpo humano. Os pesquisadores os utilizam para monitorar de perto os possíveis efeitos colaterais e determinar dosagens seguras e ativas para a terapia sendo investigada.

Os ensaios de fase I representam uma proporção significativa dos ensaios clínicos em andamento— pode haver quase duas vezes

mais ensaios de fase I do que ensaios de fase III ocorrendo em um dado ano. Por esse motivo, uma orientação clara é realmente importante para os pesquisadores que trabalham nessa etapa do desenvolvimento clínico, tanto em cenários de oncologia quanto em cenários de não-oncologia.

O ICR tem uma experiência significativa nessa área, pois muitos ensaios de fase I são realizados na Unidade de Desenvolvimento de Medicamentos conjunta do ICR e do The Royal Marsden NHS Foundation Trust, incluindo ensaios de medicamentos que foram descobertos no ICR.

**Buscando o depoimento de especialistas internacionais**

O primeiro dos documentos de orientação, CONSORT-DEFINE, baseia-se na declaração CONSolidated Standards Of Reporting Trials (Estândares Consolidados de Relatórios de Ensaios, CONSORT) 2010. O segundo, SPIRIT-DEFINE, amplia os itens do protocolo padrão: Recomendações para Ensaios Intervencionistas (Recommendations for Interventional Trials, SPIRIT) de 2013.

Os documentos sobre CONSORT-DEFINE [4] e SPIRIT-DEFINE [5] foram publicados no *British Medical Journal*. Eles são acompanhados por um editorial [6] escrito pela autora principal e investigadora principal, a Professora Christina Yap, que lidera a equipe de Fase Inicial e Ensaios Adaptativos no ICR-CTSU [7].

Embora o SPIRIT e o CONSORT representem lados opostos do processo de pesquisa clínica— planejamento e relatório— eles estão fortemente ligados. Portanto, os pesquisadores decidiram desenvolver as duas extensões de diretrizes concomitantemente.

Para o desenvolvimento das diretrizes, foi seguido o quadro metodológico da Rede de Melhoria da Qualidade e Transparência da Pesquisa em Saúde (Enhancing Quality and Transparency of Health Research Network ou EQUATOR) [8]. Após definir 36 itens candidatos para a lista de verificação SPIRIT-DEFINE e 44 para a lista de verificação CONSORT-DEFINE, a equipe DEFINE realizou um processo Delphi modificado em duas rodadas. Essa técnica estruturada utiliza uma abordagem sistemática e interativa para alcançar um consenso entre um painel multidisciplinar de partes interessadas.

Na primeira rodada, participaram 206 pessoas de 24 países, e 151 participantes contribuíram com suas opiniões na segunda rodada. Em seguida, um grupo de 34 especialistas de sete países realizou uma reunião de consenso para discutir os resultados e determinar quais dos itens candidatos eram mais importantes para serem incluídos.

Após a etapa final – teste piloto das primeiras listas de verificação – a equipe confirmou 17 itens novos e 15 modificados para o SPIRIT-DEFINE, e 21 itens novos e 19 modificados para o CONSORT-DEFINE. Esses itens incluem estratégias de dosagem, prevenção de danos e recursos de design adaptativo, como adaptações provisórias e métodos estatísticos subjacentes. Esses itens devem ajudar as equipes de pesquisa a fornecerem uma elaboração detalhada de seus projetos e resultados de ensaios para a fase inicial de estudos de determinação de dose em todos os cenários clínicos.

### “Preenchendo uma falha crítica na orientação”

A Dra. Olga Solovyeva, da Divisão de Estudos Clínicos do ICR, que é metodologista de ensaios do estudo DEFINE e autora de ambos os documentos, disse:

“Os ensaios de estabelecimento da dose inicial são uma parte importante do processo de desenvolvimento clínico e têm características exclusivas que não são adequadamente abordadas pelas orientações existentes sobre relatórios e protocolos. Acreditamos que estamos preenchendo uma falha crítica na orientação.”

“Melhorar a transparência nos relatórios de ensaios clínicos é fundamental para o progresso científico e o bem-estar público. Relatar com transparência melhora o desenho do ensaio, constrói a confiança do público, desvenda conflitos de interesse e promove o crescimento acadêmico. Também incentiva a responsabilidade e as práticas éticas de pesquisa.”

### Encorajando a adoção geral

Diretrizes só conseguem ser eficazes se forem implementadas e seguidas. Os pesquisadores estruturaram deliberadamente as diretrizes DEFINE de forma semelhante às conhecidas diretrizes CONSORT 2010 e SPIRIT 2013, tornando-as relativamente fáceis de serem usadas por outros pesquisadores e aplicáveis a todos os cenários clínicos. Para maximizar o impacto de seu trabalho, eles também realizaram várias aulas mostrando aos participantes como usar as diretrizes.

Em uma pesquisa on-line de seguimento, 80% dos pesquisadores se descreveram como “muito interessados” ou “extremamente interessados” em usar as diretrizes do DEFINE. A equipe do

DEFINE está respondendo a esse interesse com mais aulas e dois documentos de extensão e elaboração que apresentarão exemplos do mundo real como um exercício de aprendizado para usuários.

Em seu editorial [6], a professora Christina Yap, professora de bioestatística de ensaios clínicos do ICR, prevê que as diretrizes DEFINE melhorarão a qualidade dos relatórios e que, consequentemente, reduzirão as ineficiências e inconsistências da pesquisa. Ao fazer isso, elas devem promover avanços fundamentais no atendimento clínico.

Ela também destaca que o relato de ensaios clínicos iniciais de alta qualidade é um aspecto fundamental da realização de pesquisas de alta qualidade e não deve ser visto como opcional. Juntos, ela acredita, podemos melhorar o relato de ensaios de fase inicial de estabelecimento de dose, garantindo que a sociedade se beneficie da pesquisa clínica transformadora.

O CONSORT-DEFINE foi financiado pelo Programa de Pesquisa Metodológica MRC-NIHR. Além disso, o ICR-CTSU recebe financiamento de infraestrutura programática do *Cancer Research UK*, que ajudou a apoiar esse trabalho. O SPIRIT-DEFINE não recebeu financiamento separado.

### Referências

1. <https://www.icr.ac.uk/our-research/centres-and-collaborations/centres-at-the-icr/clinical-trials-and-statistics-unit>
2. [DEFINE \(Dose-Finding Extensions\) project](https://www.icr.ac.uk/our-research/researchers-and-teams/professor-christina-yap/dose-finding-consort-extension-project)
3. Yap C, Bedding A, de Bono J, Dimairo M, Espinasse A, Evans J, Hopewell S, Jaki T, Kightley A, Lee S, Liu R, Mander A, Solovyeva O, Weir CJ. The need for reporting guidelines for early phase dose-finding trials: Dose-Finding CONSORT Extension. *Nat Med.* 2022 Jan;28(1):6-7. doi: 10.1038/s41591-021-01594-1
4. Yap C, Solovyeva O, de Bono J, Rekowski J, Patel D, Jaki T et al. Enhancing reporting quality and impact of early phase dose-finding clinical trials: CONSORT Dose-finding Extension (CONSORT-DEFINE) guidance *BMJ* 2023; 383 :e076387 doi:10.1136/bmj-2023-076387
5. Yap C, Rekowski J, Ursino M, Solovyeva O, Patel D, Dimairo M et al. Enhancing quality and impact of early phase dose-finding clinical trial protocols: SPIRIT Dose-finding Extension (SPIRIT-DEFINE) guidance *BMJ* 2023; 383 :e076386 doi:10.1136/bmj-2023-076386
6. Yap C. Let’s make poor reporting of early phase dose finding clinical trials a thing of the past *BMJ* 2023; 383 :p2865 doi:10.1136/bmj.p2865
7. <https://www.icr.ac.uk/our-research/research-divisions/division-of-clinical-studies/icr-ctsu-early-phase-and-adaptive-trials>
8. Enhancing QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) Network’s methodological framework <https://www.equator-network.org>

## Recrutamento, Consentimento Informado e Perspectivas dos Pacientes

**O caminho para a objetividade na avaliação ética: legibilidade como parte da compreensão dos formatos de consentimento informado.** (*Hacia la objetividad en la valoración ética: legibilidad como parte de la comprensión de los formatos de consentimiento informado*)

Verástegui E, Páez R, Arrieta O.

*Gac Med Mex.* 2023;159(5):439-444.

<http://dx.doi.org/10.24875/GMM.23000256> (de livre acesso em espanhol)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

### Resumo

**Antecedentes:** Descreve-se a experiência sobre a legibilidade dos formatos de consentimento informado (FCI) do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Oncologia do México (Instituto Nacional de Cancerología de México).

**Objetivo:** Avaliar a legibilidade de uma amostra selecionada aleatoriamente de FCIs enviados para revisão entre 1º de março de 2022 e 31 de março de 2023. Foi determinado o número de páginas, o tempo que o leitor gasta para ler o texto e o grau de escolaridade necessário para compreender o texto.

**Resultados:** Mais da metade das FCIs de pesquisas internas mostraram-se ser um pouco ou muito difíceis de ler, a escolaridade necessária para entendê-las era de até 9,9 anos e o tempo de leitura era curto. Os textos das FCIs das pesquisas internacionais multicêntricas destinavam-se a um nível escolar médio de 5,5 anos e tinham uma legibilidade normal. A maior parte dos ensaios externos requeriam um tempo de leitura de mais de 60 minutos por FCI.

**Conclusão:** É necessário a disponibilidade de ferramentas que proporcionem objetividade na avaliação dos FCIs em pesquisa por parte dos comitês de ética e que sejam indicadores de sua compreensibilidade, como a legibilidade dos documentos.

**E se os participantes de ensaios soubessem que suas contribuições seriam inúteis?—Um chamado para impulsionar o cumprimento dos requerimentos dos relatórios de ensaios**

(*What if trial participants knew their contributions were for naught? — A call for enforcing trial reporting requirements*)

Elise Gamertsfelder, Leeza Osipenko

*Medpage*, 28 de outubro de 2023

<https://www.medpagetoday.com/opinion/second-opinions/107038>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** abuso dos participantes dos ensaios clínicos, transparência em ensaios clínicos, viés de publicação, evolução da regulamentação sobre a transparência em ensaios clínicos, Alltrials, Transparimed

Sou recebido com um sorriso cansado quando chego para conduzir minha visita semanal de ensaio clínico. Para alguns de meus participantes domiciliares, sou o único rosto que eles viram durante toda a semana. Todos os pacientes são idosos, têm vários problemas de saúde e estão inscritos em um ensaio clínico para testar um novo medicamento para amiloidose mediada por transtirretina -- uma condição sistêmica, progressiva e fatal.

Embora esses pacientes possam não se beneficiar diretamente da pesquisa da qual participam, eles falam de seus filhos, netos e parentes mais jovens que esperam que não sofram como eles. A participação em um ensaio clínico geralmente cobra um preço pessoal profundo -- além de lidar com a doença em si, os participantes suportam um conjunto incansável de testes invasivos, lutam com novos efeitos colaterais e se preocupam com a exposição a substâncias danosas. Muitas vezes me pergunto como esses pacientes se sentiriam sabendo que seus esforços foram em vão -- se os dados do ensaio clínico nunca fossem relatados, os resultados nunca fossem publicados e o estudo fosse ao lixo.

Os ensaios clínicos são a pedra angular da medicina baseada em evidências. Todos os resultados dos ensaios -- positivos, negativos e neutros -- devem ser disponibilizados publicamente para permitir a tomada de decisões transparentes por parte de

pacientes, médicos e órgãos reguladores. Sem dados completos, as evidências são distorcidas: os danos são subestimados e os benefícios são superestimados.

### História dos Requerimentos dos Relatórios de Ensaios

Nos EUA, os relatórios dos resultados aplicáveis aos ensaios clínicos dentro de um ano após a conclusão do estudo é uma exigência legal desde o início dos anos 2000, com a Lei de Emendas da FDA de 2007(FDAAA). Infelizmente, menos da metade dos resultados dos ensaios são relatados dentro a prazo, com milhares de resultados ainda totalmente ausentes. Mesmo em ensaios de medicamentos órfãos para doenças raras sem tratamento ou ensaios que envolvem crianças e outras populações vulneráveis, as taxas de relatórios permanecem decepcionantemente baixas.

Antes de 2007, os EUA tinham pouquíssima legislação exigindo relatórios de ensaios clínicos, e a indústria farmacêutica se aproveitou disso. Vários exemplos documentados de empresas farmacêuticas que ocultaram dados fizeram com que medicamentos ineficazes ou perigosos se tornassem plenos no mercado.

As práticas de transparência insatisfatórias não se limitam apenas à indústria farmacêutica. Os patrocinadores públicos e filantrópicos - organizações governamentais, universidades e caridades - também são culpados de não relatar amplamente os resultados de suas pesquisas. Embora seus motivos para não relatar possam não ter motivação comercial, os patrocinadores

públicos e filantrópicos que não informam suas pesquisas contribuem para a duplicação desnecessária de estudos, desperdiçando milhões de dólares do dinheiro dos pagadores de impostos todos os anos. Aproximadamente metade de todas as pesquisas financiadas pelos pagadores de impostos realizadas pelo NIH em 2019 e 2020 ainda têm resultados não relatados; em alguns casos, o instituto até recompensou os pesquisadores inadimplentes concedendo novas subvenções.

A solução é simples-- relatórios de resultados exigidos e cobrados. Antes da chegada da FDAAA, não existia nenhum mecanismo de cobrança significativo. A FDAAA exige que os resultados de todos os ensaios clínicos aplicáveis sejam carregados no banco de dados ClinicalTrials.gov no prazo de um ano após a conclusão do estudo. Se um patrocinador não informar os resultados de um ensaio, a FDA tem o poder de emitir avisos e, em seguida, uma multa de até US\$ 13.000 por cada dia em que os resultados não forem publicados. Até este mês, a FDA poderia ter arrecadado pelo menos US\$ 56 bilhões em multas.

Por que, então, não foi emitida nem uma única multa? Acreditamos que a culpa é do texto da FDAAA. Ela subvenciona a FDA com o único critério de cumprimento da lei: não exige que a FDA cumpra a lei ou cobre multas; nem permite, como constatou uma ação judicial de 2020, que o público interfira no critério do governo. A FDAAA também isenta todos os ensaios clínicos concluídos antes da promulgação da lei. Como os ensaios de muitos dos medicamentos mais comumente prescritos atualmente foram concluídos antes de 2007, os dados incompletos resultantes tornam muito mais difícil comparar a segurança e a eficácia de novos medicamentos com os mais antigos.

Os grandes esforços de campanha de base iniciados pela AllTrials e continuados pela TranspáriMED tiveram sucesso no aumento das taxas de divulgação de resultados, mas ainda há trabalho a ser feito. Felizmente, a pressão política para retificar as práticas ruins de transparência de ensaios clínicos tem aumentado constantemente. Um comitê do Congresso enviou uma carta contundente ao comissário da FDA e ao diretor interino do NIH em janeiro, demandando evidências de como a FDAAA está sendo aplicada. Em 2016, o então vice-presidente Joe Biden chegou a ameaçar cortar o financiamento de pesquisadores inadimplentes, mas até agora falhou em cumprir essa promessa.

### Os desafios e potenciais soluções para alcançar um consentimento significativo entre os participantes de pesquisas no norte da Tailândia: um estudo qualitativo

*(The challenges and potential solutions of achieving meaningful consent amongst research participants in northern Thailand: a qualitative study).*

Greer RC, Kanthawang N, Roest J. et al.

*BMC Med Ethics* 2013;24 (11). <https://doi.org/10.1186/s12910-023-00991-0> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** consentimento informado, entendimento do consentimento informado

#### Resumo

**Antecedentes:** Alcançar um consentimento significativo pode ser um desafio, especialmente em contextos de alfabetização

A Universities Allied for Essential Medicines (UAEM), um coletivo de estudantes ativistas, também entrou na disputa, enviando uma Petição do Cidadão à FDA que ressalta como a inação da agência prejudica os pacientes, a comunidade científica e a própria reputação da FDA. A agência tinha 180 dias para responder à petição apresentada pela UAEM em fevereiro de 2023. Dois dias antes do prazo final de agosto, a FDA atrasou sua resposta, alegando que “exigiria mais tempo... devido à complexidade das questões levantadas”.

#### Próximos Passos

Resolver a crise de relatórios de ensaios clínicos envolverá pressão contínua sobre a FDA para que responda de forma substantiva às demandas do público, comprometendo-se de uma vez por todas a priorizar a segurança do paciente e o compartilhamento de conhecimentos essenciais. Cartas de apoio podem ser escritas e adicionadas à petição da FDA.

Redefinir a linguagem do estatuto da FDAAA para eliminar poderes discricionários e impor padrões rígidos de relatórios também é necessário. Ao fazer isso, a FDA pode se alinhar aos esforços globais para promover a responsabilidade e a transparência na pesquisa clínica: as práticas recomendadas da Organização Mundial da Saúde para registro e relatório de ensaios servem como referência para a comunidade internacional, com elementos de política específicos que podem ser universalmente aplicados e cumpridos.

Finalmente, os ensaios financiados pelo NIH e por outras agências públicas devem receber prioridade maior quando a fiscalização começar, para evitar que muitos outros milhões de dólares dos contribuintes sejam desperdiçados. Chegou a hora de uma revisão abrangente que atenda à população americana e se alinhe com o compromisso global de fomentar a confiança e a transparência na pesquisa clínica.

Elise Gamertsfelder, MSc, RN, é pesquisadora clínica e política. Já trabalhou como enfermeira em ensaios clínicos para pacientes domiciliares e como enfermeira de emergência em Chicago. Leeza Osipenko, PhD, é fundadora e CEO da Consilium Scientific, uma organização sem fins lucrativos dedicada a melhorar a qualidade e integridade da pesquisa clínica. Antes disso, atuou como diretora de Consultoria Científica no Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) no Reino Unido, criticando as apresentações de evidências clínicas da indústria farmacêutica.

reduzida, mas é uma parte vital da proteção do participante na pesquisa global de saúde.

**Método:** Exploramos os desafios e as potenciais soluções para a obtenção de um consentimento significativo por meio de um estudo qualitativo em uma população predominantemente de

minoria étnica da tribo de montanha no norte da Tailândia, uma população com distinção cultural e com baixa alfabetização.

**Resultados:** Nossa análise identificou quatro temas relacionados que envolvem a capacidade dos participantes de darem consentimento: graus variados de compreensão da pesquisa, limitações do uso de tradutores informais, questões que afetam as decisões de participar da pesquisa e voluntariedade do consentimento. As sugestões para obter um consentimento mais

significativo incluíram o uso de tradutores formais e o envolvimento da comunidade com as populações em pesquisa.

**Conclusões:** A autonomia do participante na decisão em participar da pesquisa deve ser apoiada, mas as informações sobre a pesquisa precisam ser comunicadas aos potenciais participantes de uma forma que eles possam entender. Descobrimos que uma melhor compreensão sobre o estudo e seus possíveis benefícios e danos vai além da alfabetização ou da tradução e requer atenção a fatores sociais e culturais.

Reino Unido: **Como o NICE** (*Instituto Nacional para a Saúde e Excelência dos Serviços de Saúde do National Institute for Health and Care Excellence*) **gerencia os potenciais conflitos de interesse de especialistas em pacientes** (*How NICE manages the potential conflicts of interests of patient experts*)

NICE, 8 de agosto de 2023

<https://www.nice.org.uk/news/blog/how-nice-manages-the-potential-conflicts-of-interests-of-patient-experts>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** conflitos de interesse, agências de avaliação de tecnologia, comitês de assessoria da NICE, grupos de pacientes

As pessoas com experiência vivida fornecem insights valiosos sobre o impacto das orientações e conselhos do NICE.

Os comitês independentes de avaliação de tecnologia e comitê de tecnologias altamente especializadas da NICE elaboram orientações sobre o uso de novos medicamentos no NHS. O trabalho deles é bastante enriquecido pelas vozes das pessoas que usam os serviços, dos cuidadores e do público, e ajuda a garantir que nosso trabalho esteja fundamentado na vida real.

Esses comitês independentes fazem recomendações com base em uma análise cuidadosa de todas as evidências que apoiam a eficácia clínica e eficácia de custo do medicamento, para determinar se o medicamento oferece uma boa relação custo-benefício para o NHS.

A natureza do papel do NICE no sistema de saúde significa que frequentemente sofremos pressões de todo o ecossistema de saúde e de uma série de stakeholders. Como resultado, ao longo de mais de duas décadas, o NICE desenvolveu processos robustos para garantir que possamos oferecer avaliações rigorosas e independentes de evidências complexas para novas tecnologias de saúde. Isso inclui nossa política para declarar e gerenciar os interesses de todos aqueles que participam dos comitês de assessoria da NICE. A política requer que todos os interesses financeiros e não financeiros relevantes que uma pessoa - e a organização que a indicou - tenha sejam declarados, de modo que possam ser revisados pelo NICE. Um interesse direto é aquele em que tiver, ou pode ser percebido como ter, uma oportunidade de uma pessoa envolvida com o trabalho do NICE se beneficiar.

Os grupos de pacientes terão que declarar os pagamentos que receberam dos fabricantes. Reconhecemos que esses pagamentos são feitos, e nossos comitês estão cientes de que tanto os grupos de pacientes quanto as caridades que os representam dão suas opiniões a partir de suas próprias perspectivas e interesses. Ter um interesse declarado não significa necessariamente que a pessoa ou a organização esteja em conflito.

Nosso foco está em entender os interesses que esses pacientes especialistas podem ter, o que é um contexto importante para os depoimentos que eles podem prestar nas reuniões do comitê.

Embora os pacientes especialistas desempenhem um papel fundamental no processo de avaliação, eles não são tomadores de decisões. Portanto, os membros do nosso comitê de avaliação decidirão se um medicamento oferece uma boa relação custo-benefício para o NHS e se deve ser recomendado pelo NICE, com base nas evidências disponíveis. Portanto, nossa política descreve a abordagem robusta baseada em risco para gerenciar os possíveis conflitos de interesses dos membros do comitê e geralmente os exclui da reunião se tiverem um interesse financeiro direto.

O NICE também permite que o fabricante do medicamento participe da reunião do comitê, corrija imprecisões de fatos e responda a perguntas que os membros do comitê possam ter sobre as evidências que sustentam o medicamento.

A implementação de requisitos mais rígidos para os pacientes especialistas do que para as empresas farmacêuticas – que supostamente têm um interesse financeiro direto – para participar das reuniões do comitê seria desproporcional ao papel que os especialistas em pacientes desempenham em reuniões de comitê.

Nós também consideramos se deveríamos estender o prazo para a declaração de interesses que não são mais relevantes para mais do que o requisito atual de 12 meses. Entretanto, se um interesse financeiro deixou de ser relevante para a avaliação e deixou de ser um interesse relevante há mais de 12 meses, é improvável que, se declarado, resulte em uma decisão de excluir a pessoa de poder participar da reunião. Em resumo, isso aumentaria a carga administrativa para os especialistas sem fazer uma mudança significativa na avaliação de se os interesses impedem ou não a participação na reunião do comitê.

As decisões sobre o gerenciamento de interesses devem equilibrar a necessidade dos comitês de assessoria de terem acesso ao conhecimento adequado sobre as áreas sob consideração, minimizando os riscos de sua capacidade percebida de objetivamente considerar alguma evidência.

A realidade é que muitas organizações de pacientes têm vínculos financeiros com a indústria de ciências da vida, e iniciativas como a Disclosure UK tem aumentado a transparência dos pagamentos financeiros feitos a organizações de pacientes nos últimos anos, o que é um desenvolvimento bem-vindo que apoia a capacidade dos membros do nosso comitê de estarem cientes

dos conflitos que os especialistas podem ter e permite uma abordagem robusta e baseada em riscos para gerenciar possíveis conflitos de todos aqueles que participam das reuniões do comitê.

O NICE valoriza a contribuição dos grupos de pacientes para o trabalho e continuará a garantir que suas vozes sejam ouvidas.

### **Mal-entendidos terapêuticos na pesquisa moderna** (*Therapeutic misunderstandings in modern research*).

Heynemann S, Lipworth W, McLachlan SA, Philip J, John T, Kerridge I

*Bioethics*. 2024;38(2):138-152. doi: 10.1111/bioe.13241.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bioe.13241> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** equívoco terapêutico, consentimento informado

#### **Resumo**

Os ensaios clínicos desempenham um papel crucial na geração de evidências sobre intervenções de saúde e em melhorar os resultados para pacientes atuais e futuros. Para os participantes individuais do estudo, no entanto, existem inevitavelmente compensações envolvidas na participação em ensaios clínicos, uma vez que os ensaios têm sido tradicionalmente desenhados para beneficiar futuras populações de pacientes, e não para oferecer atendimentos personalizados.

A falha em entender a distinção entre pesquisa e atendimento clínico e a probabilidade de benefício da participação em ensaios clínicos foi chamada de “equívoco terapêutico”. A

evolução do cenário dos ensaios clínicos, incluindo uma maior integração dos ensaios clínicos à assistência médica e o desenvolvimento de novas metodologias de ensaios, pode reforçar a importância do equívoco terapêutico e de outras formas de mal-entendido, ao mesmo tempo em que (paradoxalmente) desafia sua saliência. Usando ensaios clínicos em câncer como exemplo, descrevemos como as mudanças metodológicas nos desenhos de ensaios clínicos de fase inicial e final, bem como as mudanças no desenho e na prestação de serviços de saúde, têm impacto sobre o equívoco terapêutico. Sugerimos que isso proporciona um estímulo para reexaminar a ética da pesquisa clínica, especialmente em relação ao acesso ao ensaio, à seleção de participantes, à comunicação e ao consentimento e ao delineamento de papéis.

## **Gestão dos Ensaios Clínicos, Metodologia, Custos e Conflitos de interesse**

### **Avaliando os pesos e benefícios para o paciente; Uma década de ensaios clínicos com cabozantinibe** (*Assessing patient burden and benefit: A decade of cabozantinib clinical trials*)

Hughes GK, Sajjadi NB, Gardner B, Ramoin JK, Tuia J, Haslam A, Prasad V, Vassar M.

*Int J Cancer*. 2023, 18 de diciembre doi: 10.1002/ijc.34812.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.34812>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** valor de ensaios clínicos para os participantes, ensaios clínicos em oncologia, peso para os participantes de ensaios clínicos, cabozantinibe

#### **Resumo**

O desenvolvimento de medicamentos é complexo e caro. Os participantes de ensaios clínicos assumem riscos, o que torna essencial maximizar a eficiência do ensaio e manter a segurança dos participantes. A identificação de períodos de peso excessivo durante o desenvolvimento de medicamentos pode informar o desenho do ensaio, garantir o benefício para o paciente e evitar danos. Este estudo tem como objetivo examinar todos os ensaios clínicos publicados sobre cabozantinibe para avaliar o benefício para o paciente e a carga ao longo do tempo. Realizamos uma revisão retrospectiva transversal de ensaios clínicos intervencionistas do cabozantinibe para tratamento de câncer sólido. Fizemos buscas no PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane (CENTRAL) e no ClinicalTrials.gov.

Extraímos as taxas de eventos adversos, a mediana de sobrevivência livre de progressão (PFS), a mediana de

sobrevivência geral e a taxa de resposta objetiva (ORR) para cada ensaio que foi incluído. Calculamos as frequências das características do ensaio, as taxas cumulativas de eventos adversos de grau 3-5 e as ORRs cumulativas. De 1.735 estudos, foram incluídas 54 publicações que envolveram 6.372 participantes e 21 tipos de câncer. Dos 54 estudos em nossa amostra, 31 (57,41%) eram ensaios de braço único e 23 (42,60%) tiveram resultados negativos.

Os ensaios em e dentro de várias indicações tiveram resultados conflitantes ao longo do tempo. O risco acumulado para os participantes aumentou com o tempo e o benefício clínico diminuiu. Os resultados sugerem que o perfil de risco do cabozantinibe aumentou de 2011 a 2016 e permaneceu elevado, porém estável, enquanto o benefício diminuiu ao longo do tempo. O uso de ensaios não randomizados e de braço único é preocupante, e são necessários ensaios mais rígidos do ponto de vista metodológico. Os resultados dos ensaios para diferentes indicações são inconsistentes, e a administração empírica pode reduzir a eficácia do medicamento.

**Sobrevivência livre de progressão, sobrevivência livre de doença e outros endpoints de avaliação compostos em oncologia: é necessário melhorar os relatórios**

*(Progression-free survival, disease-free survival and other composite end points in oncology: improved reporting is needed)*

Walia A, Tuia J, & Prasad V.

*Nat Rev Clin Oncol* 2023;20:885–895. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00823-5>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** critérios de avaliação em oncologia, resultados de ensaios clínicos oncológicos, sobrevivência geral, sobrevivência livre de progressão

**Resumo**

Medidas de resultados compostos, como a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência livre de doença, são cada vez mais usadas como endpoints substitutos na pesquisa oncológica, servindo frequentemente como ponto final primário de ensaios essenciais que formam a base para as aprovações da FDA e da EMA. Essas medidas de resultados combinam dois ou mais eventos distintos (por exemplo, (re)crescimento de tumores, novas lesões e/ou morte) em um único endpoint de tempo até o evento. O uso de um endpoint composto pode aumentar o poder estatístico de um ensaio clínico e diminuir o período de acompanhamento necessário para demonstrar a eficácia, reduzindo assim os custos; no entanto, esses endpoints têm várias limitações. Os critérios de avaliação compostos geralmente são definidos de forma vaga, com definições que variam muito entre os estudos, o que complica a comparação dos resultados entre os

ensaio. A alteração da composição dos eventos incluídos em um resultado composto pode alterar as conclusões do estudo, inclusive se os efeitos do tratamento são estatisticamente significativos.

Além disso, os eventos incluídos em um resultado composto geralmente variam em termos de importância clínica, refletem vias biológicas distintas e/ou são afetados de forma diferente pelo tratamento. Portanto, conhecer o detalhamento preciso dos eventos componentes é essencial para interpretar com precisão os resultados do ensaio e avaliar o real benefício de uma intervenção. No entanto, em ensaios clínicos oncológicos, essas informações raramente são apresentadas. Nesta Perspectiva, enfatizamos essa deficiência por meio de uma análise de 50 estudos com sobrevivência livre de progressão como resultado, publicados em cinco das principais revistas de oncologia, discutimos as vantagens e os desafios do uso de critérios compostos e destacamos a necessidade de relatar os eventos componentes com transparência.

**Portugal. Gestão de Risco em Ensaios Clínicos: Avaliação das Atuais Práticas nos Locais de Ensaios Clínicos Portugueses** (*Risk Management in Clinical Trials: Assessment of Current Practices at Portuguese Clinical Trial Sites*).

Vale M, Leite F, Madeira C.

*Risk Manag Healthc Policy*. 2023;16:2187-2196

<https://doi.org/10.2147/RMHP.S426411>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags:** gestão de riscos em ensaios clínicos, riscos para os participantes de pesquisas, minimizar os riscos dos ensaios clínicos

**Propósito:** Nos últimos anos, devido ao aumento da complexidade e da demanda dos ensaios clínicos, tem havido uma preocupação crescente com a aplicação de metodologias eficientes de gestão de risco. O principal objetivo deste trabalho é avaliar o nível atual de implementação das atividades de gestão de risco pelas equipes dos locais de ensaios clínicos e identificar pontos de aperfeiçoamento.

**Métodos:** Foi realizado um estudo transversal por meio de um questionário não validado original, criado para avaliar as práticas de gestão de risco nos locais de ensaios clínicos portugueses. A pesquisa baseada na internet foi enviada por e-mail para os locais de ensaios clínicos identificados e ficou disponível durante um mês. Estatísticas descritivas foram usadas para resumir os resultados.

**Resultados:** No total, 46 locais de ensaios clínicos aceitaram participar desse estudo. As respostas das pesquisas mostraram

que, embora 57,0% dos locais tenham relatado o uso de uma ferramenta sistemática de gerenciamento de riscos, apenas nove centros (19,6%) descreveram uma ferramenta ou documento padrão que capturou sistematicamente a análise de riscos no nível do local. A maioria dos locais (87,0%) se mostrou disposta a usar uma ferramenta de gestão de risco especificamente adaptada às suas necessidades operacionais, sendo a falta de conhecimento sobre gestão de risco o principal motivo para não implementar.

**Conclusão:** Esse trabalho indica que os locais de ensaios clínicos pesquisados geralmente reconhecem a importância das metodologias de gestão de risco como uma oportunidade de antecipar dificuldades na condução do ensaio e otimizar o uso dos recursos dos locais. Entretanto, principalmente devido à falta de experiência com metodologias de gestão de risco, os locais não estão implementando essas estratégias na gestão de suas operações relacionadas a ensaios. O desenvolvimento de uma ferramenta de gestão de risco para os centros pode ser útil nesse contexto.

**ACELYRIN, INC. Apresenta Atualização sobre o Programa de Desenvolvimento Clínico Izokibep** (*Provides Update on Izokibep Clinical Development Program*)

Acelyrin, Inc 27 de novembro de 2023

<https://www.globenewswire.com/news-release/2023/11/27/2786538/0/en/ACELYRIN-INC-Provides-Update-on-Izokibep-Clinical-Development-Program.html>Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)***Tags: CRO, artrite psoriática, izokibep, hidradenite supurativa, fraude em pesquisa**

A ACELYRIN, INC. (Nasdaq: SLRN), uma empresa biofarmacêutica clínica em fase avançada, focada na aceleração do desenvolvimento e fornecimento de medicamentos transformadores em imunologia, apresentou hoje uma atualização sobre seu programa de desenvolvimento clínico do izokibep, incluindo seu ensaio global de Fase 2b/3 em andamento para o izokibep em artrite psoriática (“ensaio PsA”).

**Antecedentes:**

Em setembro de 2023, a ACELYRIN divulgou os resultados principais da Parte B de seu ensaio de Fase 2b/3 que avalia o izokibep no tratamento da Hidradenite Supurativa moderada a grave (“ensaio HS”). Devido a certos fatores de confusão observados no ensaio, incluindo descontinuações de respondentes sem eventos adversos e um aumento acentuado nas taxas de placebo que surgiram na metade final do estudo, a empresa implementou medidas de controle de qualidade acima e além do protocolo padrão para a extensão aberta em andamento do ensaio de HS, o ensaio de Fase 3 em andamento em HS e o ensaio de PsA em andamento. Esses ensaios estão sendo conduzidos pela mesma Organização de Pesquisa Contratada (Contract Research Organization, CRO). A CRO não realiza nenhum ensaio representando a ACELYRIN além do programa clínico izokibep.

**Ensaio PsA:**

O ensaio PsA em andamento foi desenhado com quatro braços: 160 mg em doses semanais (QW), 160 mg em doses a cada duas semanas (Q2W), 80 mg em doses a cada quatro semanas (Q4W) e de placebo. A equipe da ACELYRIN recentemente identificou erros na execução do ensaio clínico envolvendo sua CRO e um dos vendedores envolvidos pela CRO. A ACELYRIN confirmou que o protocolo, que descrevia a sequência de dosagem, estava correto. No entanto, o protocolo da ACELYRIN foi programado incorretamente pelo vendedor, resultando em um erro de sequenciamento que não foi identificado pelos processos de teste dos fornecedores. Como resultado, alguns pacientes nos braços de 160 mg Q2W e 80 mg Q4W receberam placebo e tratamento ativo em ordem aleatória, em vez de receberem em um padrão alternado, como pretendido. É importante destacar que não há risco para a segurança do paciente resultante dos erros de sequenciamento e nenhum paciente recebeu mais tratamento ativo do que já estava incluído no protocolo para o braço de dosagem mais frequente que foi de 160 mg QW. O erro de programação foi abordado e a sequência de dosagem foi corrigida.

Está em andamento o trabalho feito para determinar as implicações dos erros de sequenciamento nos braços de 160 mg Q2W e 80 mg Q4W. Com base na revisão da ACELYRIN até o momento e no fato de que os braços placebo e QW de 160 mg foram desenhados para uma dosagem semanal consistente, a

empresa não tem motivos para acreditar que os braços QW de 160 mg e placebo estejam impactados.

**Próximos passos**

A revisão ampla da ACELYRIN dos ensaios em andamento do izokibep, incluindo a execução operacional pela CRO, está continuando. A ACELYRIN contratará um terceiro para realizar uma auditoria independente dos ensaios que estão sendo realizados pela CRO para a ACELYRIN, incluindo o ensaio HS e o ensaio PsA. A ACELYRIN não usará essa CRO para quaisquer novos ensaios que venha a realizar. Com base no resultado de sua avaliação contínua e da auditoria planejada, a empresa determinará o melhor caminho a seguir para o desenvolvimento do izokibep para os pacientes.

Isso irá incluir determinar se será feita a transição de seus ensaios em andamento para uma nova CRO ou se os ensaios com a CRO atual serão concluídos.

Na pendência da conclusão da avaliação do auditor terceirizado, a ACELYRIN planeja relatar os dados principais de seu ensaio de PsA no primeiro trimestre de 2024.

A empresa apresentou anteriormente dados diferenciados de 16 e 46 semanas até 80 mg a cada duas semanas de um ensaio de Fase 2 do izokibep na PsA que não foi conduzido pela CRO. Esses resultados demonstraram respostas ordenadas por dose já em um mês de tratamento e aumentando ao longo do tempo. Os resultados de eficácia a longo prazo do mesmo ensaio, apresentados recentemente na reunião anual do American College of Rheumatology (Colégio Americano de Reumatologia), mostraram que, com uma duração mais longa do tratamento, os pacientes experimentaram uma resolução duradoura e mais profunda da doença em todas as manifestações clínicas da PsA, levando a melhorias adicionais na qualidade de vida, conforme medido pelo questionário Psoriatic Arthritis Impact of Disease (Impacto da Doença da Artrite Psoriática). A modelagem dos dados da Fase 2 da PsA previu o potencial de aumento da eficácia com doses mais altas em relação à dose de 80 mg Q2W. O ensaio em andamento da PsA inclui doses altas desenhadas para avaliar o potencial de maximizar ainda mais as respostas para os pacientes.

“Estamos desapontados com esses desdobramentos, especialmente para os pacientes que precisam de melhores opções de tratamento para artrite psoriática e hidradenite supurativa”, disse Shao-Lee Lin, MD, PhD, fundador e CEO da ACELYRIN. “Porém, somos uma empresa fundada na verdade e na transparência, e somos gratos que, por meio da tenacidade de nossa equipe interna, fomos capazes de identificar esses erros. Estamos comprometidos em oferecer o melhor resultado possível para pacientes, para médicos e para os acionistas, enquanto também continuamos a buscar o desenvolvimento do izokibep como um tratamento potencialmente diferenciado para múltiplas condições imunológicas”.

A empresa informou um caixa de US\$ 788,4 milhões em 30 de setembro de 2023, o que representa um prazo de vários anos de financiamento de operações por meio de marcos importantes que geram valor em seu portfólio de programas clínicos.

Como resultado desses desdobramentos, a empresa não participará da Piper Sandler's 35th Annual Healthcare

Conference na terça-feira, 28 de novembro, ou da 6th Annual Evercore ISI HealthCONx Conference na quinta-feira, 30 de novembro de 2023, conforme previamente anunciado.

A empresa registrou separadamente um Formulário 8-K relacionado hoje.

### **ATUALIZAÇÃO: A Nektar acusa a Lilly de ter feito uma análise inadequada do eczema com ensaios clínicos de psoríase no processo (UPDATE: Nektar accuses Lilly of botching analysis of eczema, psoriasis clinical trials in lawsuit)**

Nick Paul Taylor

*FiercePharma*, 7 de agosto de 2023

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/nektar-accuses-lilly-botching-analysis-eczema-psoriasis-clinical-trials-posts-revised>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags: concorrência ilícita na pesquisa clínica, Eli Lilly, conduta da indústria, rezpeg, rezpegaldesleukin**

A Nektar Therapeutics acusou a Eli Lilly de ter feito uma análise inadequada dos dados dos ensaios de fase 1b em eczema e psoríase. A Lilly, que supostamente confirmou os erros, devolveu os direitos sobre o rezpegaldesleukin (rezpeg) no início deste ano, em sequência à análise que agora parece ter deturpado a eficácia do candidato.

A Nektar também entrou com um processo contra a Lilly, de acordo com uma queixa apresentada no Tribunal Distrital dos EUA para o Distrito Norte da Califórnia.

“Este caso envolve a história demasiadamente conhecida de uma grande empresa farmacêutica que coloca os lucros acima de tudo”, escreveu a Nektar na queixa. “A Lilly, uma das maiores empresas farmacêuticas do mundo, fugiu de suas responsabilidades clínicas e contratuais com seu parceiro de desenvolvimento conjunto Nektar, baseado em São Francisco.”

A Nektar disse em um comunicado à imprensa na segunda-feira que as análises anteriores foram “calculadas incorretamente pela Lilly”. Em setembro, a Big Pharma de Indianápolis usou a reunião da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia para compartilhar dados de ensaios clínicos de fase 1b que testaram o conjugado de IL-2 rezpeg em pacientes com dermatite atópica e psoríase. A Lilly devolveu os direitos do rezpeg à Nektar, juntamente com os dados clínicos originais, em abril.

Essa ficou marcada como a primeira vez que a Nektar teve a chance de analisar os arquivos completos dos dados de pacientes. A análise foi alarmante. A Nektar contratou uma empresa de estatística independente para analisar os dados originais, o que levou a novos resultados de eficácia. Alguns dos resultados divergem drasticamente dos resultados divulgados pela Lilly.

Para a dose alta de rezpeg, a melhora média ajustada por placebo na escala de eczema na análise de dermatite atópica da Nektar é de 36%, em comparação com 17% na publicação da Lilly. Da mesma forma, a proporção de pessoas que tomaram a dose alta e que tiveram uma melhora de 75% ou mais aumentou de 29% na análise da Lilly para 41% na nova análise da Nektar.

A análise da Nektar também apresentou resultados diferentes para o ensaio em psoríase. As diferenças entre as análises da

Lilly e da Nektar incluem a proporção de pacientes que tiveram uma melhora de 75% ou mais nos sintomas. A Lilly estabeleceu o número em 11%. A Nektar agora diz que é na realidade 21%.

De acordo com a Nektar, a análise da dermatite atópica da Lilly “calculou mal o sistema de pontuação EASI validado de 72 pontos e excluiu determinados dados de pacientes disponíveis no momento do interino”. A biotecnologia acrescentou que os endpoints de eficácia da psoríase “foram calculados incorretamente para o sistema de pontuação PASI validado de 72 pontos”. A Nektar entrou em contato com a Lilly e, segundo consta, recebeu uma confirmação por escrito dos erros.

As análises sugerem que o rezpeg pode ser mais eficaz no eczema e na psoríase do anteriormente previsto. Isso seria um impulso para a Nektar, que colocou o rezpeg no centro de seu plano de P&D revisado no início deste ano. As ações da empresa de biotecnologia, que está trabalhando para se recuperar de seu insucesso no combate ao câncer, subiram 14,5%, para 61 centavos de dólar no pré-mercado na segunda-feira.

“Os dados reforçam ainda a importância do foco estratégico renovado da Nektar no avanço do rezpeg em um estudo robusto de fase 2b em pacientes biologicamente neutros com dermatite atópica moderada e grave até outubro deste ano”, disse o CEO Howard Robin em um comunicado.

Na ação judicial, a Nektar acusou a Lilly de comprar uma outra empresa —Dermira— com um medicamento candidato concorrente e, em seguida, executar “um esquema para garantir que o rezpeg nunca tivesse sucesso”.

“O esquema da Lilly foi desenhado para justificar sua eventual rescisão do acordo entre as partes, evitar pagamentos significativos à Nektar e denegrir a imagem do rezpeg, atrasando ou impedindo sua introdução no mercado para competir com o medicamento candidato recém-adquirido pela Lilly”, diz a denúncia.

A Lilly defendeu a decisão de abandonar o rezpeg e o fracasso do ativo na fase 2 em uma declaração fornecida à Fierce Biotech na terça-feira de manhã.

“O ensaio de fase 2 do rezpeg não atingiu seus endpoints primários para a indicação principal [lúpus eritematoso sistêmico] e, portanto, tomamos a decisão baseada nos dados de

não desenvolver mais o ativo”, disse a Lilly. “Nossa decisão de encerrar a colaboração com a Nektar foi baseada na totalidade das evidências relacionadas ao ativo, incluindo esses resultados da fase 2 do LES”.

A declaração continua: “A Lilly cumpriu e continua a cumprir suas obrigações nos termos do acordo de colaboração com a

Nektar e está comprometida com os mais altos padrões científicos e de pesquisa no desenvolvimento de terapias para promover o atendimento ao paciente”.

O acordo foi encerrado e a Nektar tem controle total sobre o rezepeg “e a habilidade de desenvolver ainda mais o ativo”, concluiu a Lilly.

### **CRO se defende das acusações da Pfizer**

Salud y Fármacos

*Boletim Fármacos: Ensaios Clínicos 2024; 2(2)*

**Tags: CRO, Care Access, doença de Lyme, Valneva**

Segundo informado pelo Statnews [1], a Pfizer culpou a Care Access pelo ensaio clínico de uma vacina contra a doença de Lyme. A Care Access havia inscrito cerca de 3.000 pacientes no ensaio, mas eles foram descartados em fevereiro passado depois que a Pfizer e sua parceira, Valneva, alegaram que foram encontradas violações das Boas Práticas Clínicas nos locais do estudo.+++--

A Pfizer e a Valneva sustentaram que não houve problemas de segurança nem eventos adversos que motivassem a decisão. Com essa decisão, os dados de aproximadamente metade dos recrutados foram descartados, o que atrasará o desenvolvimento da vacina em um ano, e a Care Access demitiu centenas de funcionários.

Relatórios subsequentes indicaram que a Care Access havia alertado a Pfizer sobre problemas com o estudo, mas foi instruída

a continuar com seu trabalho. A Care Access argumentou que a empresa trabalhou em estreita colaboração com a Pfizer "em cada etapa do caminho, desde o design até a execução, para alcançar os participantes em comunidades remotas e às vezes inacessíveis onde a doença de Lyme é endêmica".

A Pfizer e a Valneva haviam planejado originalmente inscrever 18.000 pessoas no ensaio da fase 3. Atualmente, há 9.000 pessoas inscritas.

A Care Access emitiu uma atualização para dizer que a FDA inspecionou suas operações de 2 a 10 de outubro e não encontrou violações técnicas.

#### **Fonte Original**

1. Silverman Ed. CRO claims there was no misconduct in Lyme vaccine trial it ran for Pfizer. Statnews, 11 de outubro de 2023  
<https://www.statnews.com/pharmalot/2023/10/11/pfizer-lyme-vaccine-cro-clinical-trial/>